



Santé
Canada Health
Canada

Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.

Your health and
safety... our priority.

Décision de réévaluation

RVD2018-20

Métirame et préparations commerciales connexes

Décision finale

(also available in English)

Le 21 juin 2018

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : Canada.ca/les-pesticides
hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca

Canada

ISSN : 1925-0991 (imprimée)
1925-1009 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-28/2018-20F (publication imprimée)
H113-28/2018-20F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2018

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Décision de réévaluation.....	1
Décision réglementaire concernant le métirame.....	1
Mesures de réduction des risques	2
Prochaines étapes.....	3
Autres renseignements.....	3
Mise à jour de l'évaluation scientifique.....	5
1.0 Évaluation révisée des risques pour la santé.....	5
1.1 Évaluation toxicologique du métirame	5
1.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes	5
1.3 Évaluation des risques professionnels et non professionnels.....	8
1.3.1 Estimation des risques liés à l'exposition pour les préposés à l'application	8
1.3.2 Estimation des risques liés à l'exposition après le traitement.....	8
1.3.3 Estimation des risques occasionnels découlant de l'exposition par inhalation à la dérive de pulvérisation	9
1.4 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes	9
1.5 Risques cumulatifs	9
2.0 Évaluation révisée des risques pour l'environnement.....	10
2.1 Mises à jour de l'évaluation des risques pour l'environnement.....	11
3.0 Déclarations d'incident	11
Liste des abréviations	13
Annexe I Produits contenant du métirame homologués au Canada ¹ en date du 6 février 2018.....	15
Annexe II Commentaires et réponses	17
1.0 Commentaires et réponses concernant la toxicologie.....	17
1.1 Commentaires sur les lacunes de la base de données toxicologiques sur le métirame relevées par l'ARLA dans le document PRVD2014-03.....	17
1.2 Commentaires sur la quantité d'ETU formée après l'administration de métirame.....	18
1.3 Commentaires sur le potentiel neurotoxique du métirame.....	18
1.4 Commentaire concernant la qualité de l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin	19
1.5 Commentaire concernant le lien avec les résultats épidémiologiques obtenus avec le manèbe.....	19
1.6 Commentaire concernant l'évaluation du potentiel génotoxique de l'ETU par l'ARLA.....	20
1.7 Commentaires concernant l'évaluation du potentiel cancérigène du métirame par l'ARLA.....	20
1.8 Commentaire sur les effets tératogènes de l'ETU	21
1.9 Commentaire sur le facteur prescrit par la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i> et les facteurs d'incertitude appliqués à la base de données	21
2.0 Commentaires et réponses concernant l'exposition par le régime alimentaire.....	22
2.1 Commentaire sur les produits alimentaires sélectifs.....	22
2.2 Étude de données sur les résidus dans les aliments.....	22

3.0	Commentaires et réponses relatifs à l'évaluation de l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire fournie par le Groupe de travail sur le mancozèbe	23
3.1	Commentaires sur les limites maximales de résidus	23
3.2	Commentaires concernant l'analyse des résidus	24
3.3	Commentaires concernant les données sur les résidus présents dans le bétail, la volaille, les œufs et le lait	24
3.4	Commentaires sur la conversion du mancozèbe en ETU pendant la transformation	25
3.5	Commentaires concernant l'enquête sur le panier de consommation	25
3.6	Commentaires sur le pourcentage de cultures traitées	26
3.7	Commentaires sur l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes	26
4.0	Commentaires et réponses concernant l'exposition professionnelle	30
4.1	Commentaire concernant l'exposition des producteurs de raisins et de pommes	30
4.2	Commentaire sur les différences entre les évaluations de l'exposition au mancozèbe et au métirame	31
4.3	Examen du profil d'emploi révisé dans l'évaluation de l'exposition après le traitement	32
4.4	Commentaire sur l'absorption cutanée	32
5.0	Commentaires et réponses concernant l'évaluation de la valeur	33
5.1	Commentaire concernant la valeur du métirame pour la gestion de la résistance	33
5.2	Commentaires concernant l'utilisation du métirame sur les pommes de terre en application foliaire	33
5.3	Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les pommes	34
5.4	Commentaires concernant l'utilisation du métirame sur les raisins	35
5.5	Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les tomates	35
5.6	Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les carottes et le céleri	36
5.7	Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les betteraves à sucre	36
5.8	Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les asperges	37
Annexe III	Modifications à l'étiquette des préparations commerciales contenant du métirame	39
Annexe IV	Évaluation toxicologique révisée	45
Tableau 1a	Résumé des études supplémentaires sur la toxicité du métirame présentées en réponse au PRVD2014-03	45
Tableau 1b	Résumé des études supplémentaires sur la toxicité de l'ETU présentées en réponse au PRVD2014-03	46
Annexe V	Mises à jour des valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation des risques	51
Tableau 1a	Valeurs toxicologiques de référence révisées du métirame	51
Tableau 1b	ETU : Valeurs de référence toxicologiques révisées	52
Annexe VI	Estimations révisées de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes	53
Tableau 1	Résumé du risque de cancer découlant de l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire	53
Tableau 2	Résumé de l'exposition aiguë et chronique au métirame par le régime alimentaire et des risques connexes	54

Tableau 3	Résumé de l'exposition aiguë à l'ETU par le régime alimentaire et des risques connexes	54
Tableau 4	Résumé de l'exposition chronique à l'ETU par le régime alimentaire et des risques connexes	54
Annexe VII	Estimations révisées de l'exposition professionnelle et des risques connexes ...	57
Tableau 1	Évaluation de l'exposition à court et à moyen terme à l'ETU associée au mélange, au chargement et à l'application ainsi que des risques connexes.....	57
Tableau 2	Évaluation de l'exposition à court et à moyen terme à l'ETU associée au mélange, au chargement et à l'application ainsi que des risques connexes.....	58
Tableau 3	Évaluation de l'exposition à l'ETU associée au mélange, au chargement et à l'application ainsi que des risques de cancer connexes.....	59
Tableau 4	Données sur les résidus foliaires à faible adhérence appliquées aux cultures canadiennes.....	60
Tableau 5	Évaluation des risques liés à une exposition au métirame de court à moyen terme après le traitement et délais de sécurité	61
Tableau 6	Évaluation des risques liés à une exposition à l'éthylène thiourée de court à moyen terme après le traitement et délais de sécurité	61
Tableau 7	Estimations de l'exposition à l'ETU après l'application et des risques de cancer connexes	62
Annexe VIII	Critères d'effet environnementaux révisés.....	65
Tableau 1	Nouveaux critères d'effet environnementaux intégrés à l'évaluation des risques environnementaux	65
Références		67

Décision de réévaluation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada doit régulièrement réévaluer les pesticides homologués pour s'assurer qu'ils demeurent conformes aux normes en matière de santé et de sécurité environnementale et pour garantir qu'ils ont encore une valeur. La réévaluation est effectuée en prenant en considération les données et les renseignements provenant des fabricants de pesticides, des rapports scientifiques publiés et d'autres organismes de réglementation. L'ARLA se fonde sur des méthodes d'évaluation des risques conformes aux normes internationales ainsi que sur les méthodes et les politiques actuelles de gestion des risques.

Le métirame est un fongicide à effet protecteur qui agit sur plusieurs sites et qui est utilisé en agriculture sur de multiples cultures destinées à l'alimentation humaine. Trois produits contenant du métirame sont actuellement homologués au Canada en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*; l'un est un principe actif de qualité technique, et les autres, des préparations commerciales. Les produits contenant du métirame actuellement homologués au Canada sont énumérés à l'annexe I.

Ce document présente la décision de réévaluation¹ pour le métirame. Tous les produits contenant du métirame homologués au Canada sont visés par cette décision de réévaluation.

Cette décision de réévaluation a fait l'objet d'une consultation dans le cadre du Projet de décision de réévaluation PRVD2014-03, *Métirame*². La période de consultation de 90 jours a pris fin le 18 septembre 2014. L'ARLA a reçu des commentaires et de nouvelles données sur l'évaluation des risques du produit pour la santé et l'environnement de même que sur sa valeur. Ces commentaires et les nouvelles données reçues ont entraîné des modifications à certaines parties de l'évaluation des risques (se reporter à la mise à jour de l'évaluation scientifique) et se sont traduits par des changements au Projet de décision de réévaluation PRVD2014-03. Un résumé des commentaires reçus ainsi que les réponses de l'ARLA à ces commentaires sont présentés à l'annexe II.

Décision réglementaire concernant le métirame

L'ARLA a terminé la réévaluation du métirame. En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA a jugé acceptable de maintenir l'homologation des produits contenant du métirame utiles comme traitement en application foliaire sur les pommes de terre. Une évaluation de l'information scientifique disponible a permis de constater que l'application foliaire du métirame aux pommes de terre répond aux normes en vigueur pour la santé humaine et l'environnement, lorsqu'il est utilisé conformément aux conditions d'homologation, notamment au mode d'emploi figurant sur l'étiquette modifiée. Toutes les autres utilisations du

¹ « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

² « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

métirame sont abandonnées en raison de risques inacceptables pour la santé humaine et seront retirées de l'étiquette des produits. Les modifications apportées à l'étiquette, décrites brièvement ci-dessous et énumérées à l'annexe III, sont requises pour toutes les préparations commerciales.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures d'atténuation des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer. Les principales mesures d'atténuation des risques requises sont décrites brièvement ci-dessous. Pour obtenir des détails à ce sujet, consulter l'annexe III.

Santé humaine

Afin de protéger la population générale, les mesures de réduction des risques suivantes sont requises pour le maintien de l'homologation du métirame au Canada :

- Retirer toutes les utilisations canadiennes du métirame, à l'exception de l'application foliaire sur les pommes de terre.
- Permettre un maximum de trois applications par année sur les pommes de terre, à une dose d'application maximale de 1,40 kg p.a./ha avec des intervalles d'application de 7 jours, et un délai d'attente avant la récolte de 14 jours à la suite d'une pulvérisation aérienne ou au sol seulement.

Pour protéger les préposés au mélange, au chargement et à l'application :

- Mesures techniques de protection : mélange et chargement en système fermé (emballage hydrosoluble), port d'un appareil de protection respiratoire pour l'application au moyen d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte, ou application en cabine fermée.
- Équipement de protection individuelle additionnel : combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, et gants résistant aux produits chimiques.

Pour protéger les travailleurs après l'application :

- Délais de sécurité : selon l'activité, des délais de sécurité plus longs sont nécessaires.

Pour réduire l'exposition potentielle à l'éthylène thiourée (ETU) à la suite de l'utilisation de plusieurs pesticides de type éthylènebis(dithiocarbamate) (EBDC) :

- Limiter l'application du mancozèbe et du métirame sur les pommes de terre pendant la même saison de croissance.

Le métirame ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé conformément aux conditions d'homologation révisées, qui comprennent des mesures d'atténuation et des modifications à l'étiquette. Des modifications à l'étiquette sont requises pour toutes les préparations commerciales et sont énumérées à l'annexe III.

Environnement

Afin de protéger l'environnement, les mesures de réduction des risques suivantes sont requises pour le maintien de l'homologation du métirame au Canada.

- Établissement de zones tampons pour protéger les habitats non ciblés contre la dérive de pulvérisation des pesticides.
- Affichage d'un énoncé normalisé sur la réduction du ruissellement sur les étiquettes des produits.
- Mentions de danger sur les étiquettes des produits mettant en garde contre la possibilité de contamination des eaux souterraines par lessivage.
- Avertissements sur les étiquettes des produits concernant la toxicité du métirame pour les organismes aquatiques, les oiseaux, les petits mammifères, certains insectes bénéfiques et les plantes terrestres.

Prochaines étapes

Pour se conformer à cette décision, les titulaires d'homologation auront au plus 24 mois après la date de publication du présent document de décision pour ajouter les mesures d'atténuation requises et retirer toutes les utilisations autres que l'application foliaire sur les plants de pommes de terre à l'étiquette de tous les produits qu'ils vendent.

Autres renseignements

Toute personne peut déposer un avis d'opposition³ à propos de cette décision concernant le métirame dans les 60 jours suivant la date de publication du présent document de décision de réévaluation. Pour de plus amples renseignements sur les conditions à remplir afin de déposer un avis d'opposition (l'avis d'opposition doit avoir un fondement scientifique), veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire (Dépôt d'un avis d'opposition) du site Web Canada.ca ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

³ Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Mise à jour de l'évaluation scientifique

1.0 Évaluation révisée des risques pour la santé

1.1 Évaluation toxicologique du métirame

L'évaluation toxicologique initiale du métirame été présentée dans le document PRVD2014-03. Des commentaires et des données ont été reçus du titulaire d'homologation sur un éventail de questions, notamment la toxicité pour la reproduction et le développement, la neurotoxicité et la génotoxicité. Des données visant à combler les lacunes signalées dans le PRVD2014-03, dont une étude de neurotoxicité aiguë, une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations avec un dosage thyroïdien comparatif (adultes/jeunes), ainsi qu'une justification acceptable pour l'utilisation des données de l'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EETRUG) sur l'éthylène thiourée (ETU) chez le rat ont été soumises (voir l'annexe IV), plutôt qu'une étude sur la toxicité du métirame pour le développement et une étude de toxicité pour le développement chez le lapin menée avec l'ETU. Des commentaires ont également été formulés sur les efforts déployés par les titulaires d'homologation pour combler les lacunes statistiques relevées par l'ARLA. Dans l'ensemble, les valeurs toxicologiques de référence ont été modifiées par rapport à celles décrites dans le document PRVD2014-03. En raison des nouvelles données présentées pour combler les lacunes relevées dans le document PRVD2014-03, le facteur d'incertitude appliqué pour pallier les lacunes de la base de données a été supprimé. Les valeurs de référence révisées sont présentées aux tableaux 1a et 1b de l'annexe V. Les réponses détaillées aux commentaires reçus figurent à l'annexe II.

1.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

La première évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire pour la réévaluation du métirame a été présentée dans le Projet de décision de réévaluation (PRVD2014-03). Des risques préoccupants liés à l'exposition au métirame par le régime alimentaire et des risques préoccupants de cancer à la suite de l'exposition par les aliments et l'eau potable à l'ETU, un produit de la dégradation du métirame et d'autres fongicides de type éthylènebis(dithiocarbamate)(EBDC), ont été identifiés. En outre, les données disponibles sur la chimie des résidus utilisées pour estimer les résidus de l'ETU dans les aliments et l'eau potable étaient limitées. Afin de préciser davantage les estimations de l'exposition par le régime alimentaire et de tenir compte des incertitudes relatives aux données sur la chimie des résidus dont dispose l'ARLA, des données supplémentaires qui pourraient aider à approfondir les évaluations des risques ont été relevées dans le document PRVD2014-03.

Les commentaires et les données reçus du Groupe de travail sur le mancozèbe (GTM) dans le cadre de la consultation sur le Projet de décision de réévaluation du mancozèbe (PRVD2013-01) ont également été jugés pertinents pour l'évaluation du métirame et de l'ETU. Le Conseil canadien de l'horticulture et d'autres intervenants ont fourni de l'information sur l'importance du métirame. Les commentaires relatifs à l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et les réponses de l'ARLA sont résumés à l'annexe II.

En réponse aux commentaires et aux nouvelles données reçus au cours du processus de consultation, des révisions ont été apportées à l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques pour la santé décrite dans le document PRVD2014-03. Ces révisions comprenaient les changements suivants :

- 1) Des valeurs toxicologiques de référence mises à jour ont été utilisées. Il convient de noter, cependant, que même si les valeurs de référence pour l'évaluation des risques autres que le cancer ont été révisées, l'excès de risque unitaire (ERU) pour l'ETU n'a pas été modifié.
- 2) Les estimations mises à jour du pourcentage de cultures traitées et les renseignements sur la production nationale et les importations ont été utilisés conjointement avec les facteurs de transformation propres aux produits chimiques et les facteurs de conversion du métrame en ETU pour ajuster les données disponibles sur les résidus.
- 3) Une estimation révisée de la concentration prévue dans l'environnement (CPE) dans l'eau potable tirée de l'enquête nationale de surveillance de l'eau potable réalisée par le groupe de travail américain sur les EBDC et l'ETU en 2002-2003 a été utilisée dans l'évaluation des risques de cancer posés par l'ETU.
- 4) Les évaluations de l'exposition au métrame et à l'ETU par le régime alimentaire et des risques connexes pour la santé ont été réalisées à l'aide de la version la plus récente du programme DEEM-FCID™ (Dietary Exposition Evaluation Model – Food Commodity Intake Database™; Version 4.02, 05-10-c), qui comporte des données sur la consommation alimentaire obtenues grâce à l'enquête sur les habitudes alimentaires National Health and Nutritional Examination Survey, What We Eat in America (NHANES/WWEIA) de 2005-2010, accessible par l'entremise du National Center for Health Statistics des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis.

Malgré ces changements, il existe toujours un risque de cancer préoccupant lié à l'exposition à l'ETU par les aliments (voir le tableau 1 de l'annexe VI).

Étant donné que le risque de cancer lié à l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire demeure préoccupant, d'autres améliorations ont été prises en considération pour les utilisations clés cernées par le Conseil canadien de l'horticulture. Parmi celles-ci, seule l'utilisation du métrame en application foliaire sur les pommes de terre n'entraînait aucun risque professionnel préoccupant. Par conséquent, les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes pour le métrame et l'ETU ont été révisées pour refléter une utilisation réservée à la pomme de terre. Pour cette raison, seuls les aliments dérivés de la pomme de terre étaient inclus (par exemple, la pomme de terre crue, la pomme de terre cuite, les croustilles et la farine de pomme de terre).

Comme le métrame ne devrait pas être présent dans l'eau potable, seules des évaluations des risques de toxicité chronique et aiguë découlant de l'exposition au métrame par la consommation alimentaire ont été réalisées. L'évaluation du risque de cancer n'a pas été effectuée pour le métrame, car elle a été considérée comme faisant partie de l'évaluation du risque de cancer lié à l'ETU.

Pour l'ETU, les évaluations des risques de toxicité chronique et aiguë et de cancer comprenaient l'exposition par les aliments et l'eau potable. Les résultats mis à jour indiquent que :

- Les risques autres que le cancer découlant de l'exposition au métirame présent dans les aliments (utilisation sur les pommes de terre seulement) ne sont pas préoccupants.
- Le métirame ne devrait pas être présent dans l'eau potable compte tenu de sa dégradation rapide et de sa faible solubilité dans l'eau. Par conséquent, les risques autres que le cancer découlant de l'exposition au métirame dans l'eau potable ne sont pas préoccupants.
- Les risques de cancer et d'effets autres que le cancer liés à l'exposition à l'ETU par les aliments (utilisation sur les pommes de terre seulement) et l'eau potable ne sont pas préoccupants.

Les résultats sont présentés en détail aux tableaux 2 à 5 de l'annexe VI.

Limites maximales de résidus

À l'heure actuelle, les limites maximales de résidus (LMR) qui s'appliquent aux fongicides de type EBDC, y compris le mancozèbe et le métirame, sont spécifiées pour plusieurs denrées d'après une définition de résidu en termes de éthylènebis(dithiocarbamate) de manganèse et de zinc (polymérique). D'autres cultures pour lesquelles des utilisations sont homologuées, y compris les pommes de terre, sont visées par la LMR générale de 0,1 partie par million (ppm) prévue par la réglementation. Tel qu'il est indiqué dans le document PRVD2014-03, aucune méthode d'application de la loi propre aux produits chimiques n'est actuellement disponible pour les fongicides de type EBDC, y compris le métirame. Par conséquent, l'ARLA avait proposé de changer la définition des résidus de métirame pour « résidus de métirame exprimé en disulfure de carbone (CS₂) ». Une autre classe de fongicides appelée diméthylthiocarbamates (DMDTC) qui comprend le ferbame, le thirame et le zirame, est homologuée au Canada et est également en cours de réévaluation. Tout comme pour les EBDC, l'ARLA envisage de modifier la définition des résidus de DMDTC pour l'exprimer en disulfure de carbone. La définition des résidus et les LMR pour les EBDC et les DMDTC seront considérées dans leur ensemble lorsque les réévaluations des DMDTC seront presque terminées. À l'heure actuelle, l'ARLA dispose de suffisamment de données pour proposer une LMR de métirame sur les pommes de terre exprimée sous forme de disulfure de carbone d'après les données des essais au champ pour la pomme de terre (application foliaire). Toute modification aux LMR fera l'objet d'une consultation dans un document de la série Limites maximales de résidus proposées (PMRL).

Aucune LMR particulière n'a été établie pour l'ETU en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Toutefois, l'ETU est réglementée en tant que contaminant dans les aliments provenant de toutes les sources en vertu du titre 15 du *Règlement sur les aliments et drogues*. L'ETU figure à la partie 1 de la Liste des contaminants et des autres substances adultérantes dans les aliments, qui stipule qu'aucune quantité d'ETU n'est considérée comme acceptable dans les aliments, à quelques exceptions près mentionnés dans la partie 2 de la Liste. Dans la partie 2 de la liste, un niveau maximal de 0,05 ppm est précisé pour l'ETU dans les fruits, les légumes et les céréales. Tel qu'il est indiqué ci-dessus, le risque de cancer d'origine alimentaire lié à l'ETU (pour toutes les utilisations et importations actuelles, à l'exception des pommes de terre) est

préoccupant; les importations constituent une source importante d'exposition qui exigerait normalement des LMR fondées sur le risque pour atténuer l'exposition des Canadiens par le régime alimentaire. Toutefois, le niveau maximal actuel de 0,05 ppm est proche de la limite supérieure de quantification de 0,04 ppm des méthodes d'application de la loi utilisées par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA). Par conséquent, l'ETU étant réglementé en tant que contaminant dans les aliments, l'établissement d'une LMR fondée sur les risques pour la santé que pose l'ETU provenant de pesticides en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* ne serait pas requis. De plus, aucune autre mesure d'atténuation concernant l'ETU, mise à part l'annulation de toutes les utilisations du métirame autres qu'en application foliaire sur les pommes de terre, n'est requise.

1.3 Évaluation des risques professionnels et non professionnels

Les cultures et les scénarios pris en considération pour l'évaluation de l'exposition professionnelle sont les mêmes que dans l'évaluation précédente. L'évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes a été mise à jour afin d'intégrer les résultats de l'évaluation toxicologique révisée et les renseignements supplémentaires sur l'utilisation, et de tenir compte des normes d'évaluation actuelles. Des commentaires ont été reçus et pris en compte dans l'évaluation des risques révisée (voir l'annexe VII). Toutefois, les conclusions relatives au risque global sont demeurées cohérentes avec celles qui avaient été présentées dans le document PRVD2014-03. D'après la mise à jour de l'évaluation du risque alimentaire (voir la section 1.2) et la détermination dans le document PRVD2014-03 que les risques professionnels liés à l'utilisation en application foliaire sur la pomme de terre n'étaient pas préoccupants, les mises à jour des évaluations de l'exposition professionnelle au métirame et des risques connexes décrites ci-dessous reflètent uniquement l'utilisation foliaire sur la pomme de terre.

1.3.1 Estimation des risques liés à l'exposition pour les préposés à l'application

En utilisation par application foliaire sur la pomme de terre, les marges d'exposition (ME) calculées pour l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application dépassent la ME cible et ne sont pas préoccupantes pour le métirame et l'ETU, et aucun risque de cancer préoccupant n'est lié à l'ETU. Par conséquent, cette utilisation n'est pas préoccupante, pourvu qu'un équipement de protection individuelle supplémentaire (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, gants résistant aux produits chimiques, appareil de protection respiratoire pour l'application en cabine ouverte ou application en cabine fermée) et des mesures techniques de protection (granulés hydrodispersibles dans un emballage hydrosoluble) soient utilisés. Les conclusions relatives aux risques professionnels pour cette utilisation sont conformes à celles présentées dans le document PRVD2014-03.

1.3.2 Estimation des risques liés à l'exposition après le traitement

En utilisation foliaire sur la pomme de terre, les ME calculées dépassaient les ME cibles pour le métirame et l'ETU, et aucun risque de cancer préoccupant n'est lié à l'ETU avec un délai de sécurité de 30 jours pour l'irrigation manuelle, de 5 jours pour l'épuration des semis et de 12 heures pour toutes les autres activités.

1.3.3 Estimation des risques occasionnels découlant de l'exposition par inhalation à la dérive de pulvérisation

D'après le document PRVD2014-03 publié précédemment, il n'y a aucun risque préoccupant pour les tierces personnes.

1.4 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

L'évaluation du risque global présentée dans le document PRVD2014-03 portait sur les expositions au métirame uniquement attribuables à la consommation d'aliments et d'eau potable. Bien qu'il n'y ait pas d'utilisation résidentielle du métirame, une exposition autre que professionnelle pourrait se produire dans les installations d'autocueillette ou chez les tierces personnes par inhalation de la dérive de pulvérisation. Ces expositions n'ont pas été incluses dans l'évaluation du risque global précédente, puisque des risques de cancer préoccupants ont été liés à l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire (aliments et eau potable).

L'évaluation actuelle du risque alimentaire a été révisée pour inclure uniquement l'exposition liée à la consommation de pommes de terre et d'eau potable. Avec cette mesure d'atténuation, le risque de cancer lié à l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire n'est pas préoccupant. Par conséquent, une évaluation globale des expositions autres que professionnelles et par le régime alimentaire peut être effectuée. Avec l'annulation de l'utilisation dans les vergers, les seules sources d'exposition pertinentes sont l'exposition par le régime alimentaire et l'exposition occasionnelle par inhalation. L'exposition occasionnelle à la dérive de pulvérisation était très faible comparativement à l'exposition par le régime alimentaire, et ne contribuerait pas de façon significative au risque global. Par conséquent, le risque global n'est pas préoccupant lorsque les mesures d'atténuation requises sont mises en œuvre.

1.5 Risques cumulatifs

Une évaluation des risques cumulatifs pour les utilisations des pesticides de type EBDC fondée sur le métabolite commun, l'ETU, est nécessaire. La caractérisation des risques liés à l'ETU a révélé que les effets sur la thyroïde étaient un critère d'effet plus sensible que la neuropathie périphérique dans des études de 90 jours, autant en ce qui concerne le mancozèbe que le métirame. Cela est conforme aux données d'autres organismes de réglementation, comme l'Environmental Protection Agency des États-Unis (EPA).

L'exposition à l'ETU par les aliments et l'eau potable peut aussi découler de l'utilisation de métirame ou de tout autre fongicide du groupe des EBDC. À l'heure actuelle, au Canada, le mancozèbe est le seul autre fongicide de type EBDC homologué pour des utilisations sur les aliments, alors que le nabame est homologué pour des utilisations industrielles seulement. Une exposition à de l'ETU provenant d'autres sources que les pesticides est possible dans l'environnement ou en milieu professionnel. Ces sources sont réglementées en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999).

L'exposition aux résidus d'ETU dans les aliments et l'eau potable résultant de l'application foliaire du métirame sur les pommes de terre n'est pas préoccupante. Cette évaluation tient également compte des résidus de mancozèbe sur les pommes de terre, puisque les données de l'enquête sur le panier de consommation, qui ne font pas de distinction entre les sources d'ETU, ont été utilisées pour estimer l'exposition par le régime alimentaire. De même, pour les estimations de l'exposition par l'eau potable, qui étaient fondées sur une étude de surveillance de l'eau, les résidus d'ETU pouvaient provenir à la fois des utilisations du mancozèbe et du métirame. Par conséquent, l'évaluation de l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire représente une évaluation des risques cumulatifs, puisqu'elle inclut l'exposition à l'ETU de toutes les sources, et qu'elle la compare aux valeurs toxicologiques de référence de l'ETU.

2.0 Évaluation révisée des risques pour l'environnement

L'évaluation des risques pour l'environnement a porté sur l'exposition au « complexe de métirame », qui est produit dans l'environnement à la suite de l'application du principe actif métirame. Le complexe de métirame comprend le produit de transformation éthylène thiourée (ETU), qui est un produit de transformation courant des pesticides de type EBDC (éthylènebis[dithiocarbamate]), comme le mancozèbe et le nabame. Cependant, le nabame est homologué au Canada à des fins industrielles seulement. La quantité d'ETU produite dans l'environnement par l'utilisation du métirame devrait être faible par rapport à d'autres utilisations. Des renseignements additionnels sur les risques environnementaux liés à l'ETU se trouvent dans l'évaluation du mancozèbe (PRVD2013-01).

Pendant la période de consultation du PRVD2014-03, le titulaire d'homologation a proposé de modifier le profil d'emploi en application foliaire sur la pomme de terre en réduisant la dose d'application (de 1 800 g p.a./ha à 1 400 g p.a./ha) et le nombre d'applications par saison (de 10 à 3), avec un intervalle d'application de 7 jours. Le titulaire d'homologation a également présenté des études en réponse aux lacunes dans les données relevées dans le document PRVD2014-03. Les études comprenaient des études de dégradation du métirame (foliaire, arthropodes et organismes aquatiques aérobies) et des études de toxicologie environnementale (acariens prédateurs, invertébrés et poissons d'eau douce et marins). L'évaluation des risques pour l'environnement a été mise à jour, avec des critères d'effet modifiés (voir l'annexe VIII).

L'évaluation des risques pour l'environnement a été mise à jour afin de refléter le profil d'emploi révisé sur la pomme de terre et d'intégrer les données de l'étude présentée. Les mises à jour comprennent des évaluations des risques révisées pour les plantes terrestres et les organismes marins/estuariens, les invertébrés d'eau douce, ainsi que l'utilisation de données sur les résidus foliaires et les arthropodes pour estimer l'exposition des oiseaux et des mammifères qui peuvent se nourrir d'insectes et de plantes contaminés.

2.1 Mises à jour de l'évaluation des risques pour l'environnement

Lorsque le métirame est rejeté dans l'environnement, il peut pénétrer dans le sol et les eaux de surface où il devrait se décomposer rapidement pour former un complexe de métirame. Le complexe de métirame ne devrait pas s'accumuler dans le sol et être encore présent à la saison de croissance suivante.

Dans les habitats aquatiques aérobies, le complexe de métirame devrait avoir une persistance faible à modérée. Les résidus de complexe de métirame ne sont pas volatils et ne devraient pas se retrouver dans l'air ou être transportés sur de grandes distances. Le métirame ne devrait pas s'accumuler dans les organismes biologiques.

Le complexe de métirame ne pose pas de risques préoccupants pour les lombrics et les abeilles. Lorsqu'il est utilisé aux doses d'application proposées pour la pomme de terre sans aucune mesure de réduction des risques, le complexe de métirame peut avoir des effets nocifs sur les plantes, certains insectes bénéfiques, les oiseaux, les mammifères, les organismes aquatiques et les amphibiens. En conséquence, des mesures d'atténuation des risques, telles que l'aménagement de zones tampons lors de la pulvérisation du produit et des mentions de danger sur l'étiquette, sont nécessaires pour réduire l'exposition possible des organismes non ciblés. Lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi révisé figurant sur l'étiquette, le complexe de métirame ne devrait pas poser de risque préoccupant pour l'environnement.

Les révisions apportées à l'évaluation des risques pour l'environnement ont permis de réduire les risques pour l'environnement (quotients de risque plus faibles) comparativement à ceux présentés dans le document PRVD2014-03. Il y avait encore un certain nombre de risques potentiels pour les organismes aquatiques (dulcicoles et marins), les oiseaux et les mammifères (en utilisant la demi-vie de dissipation dans les feuilles et des arthropodes fournie par le titulaire et intégrée dans l'examen), les acariens prédateurs et les plantes vasculaires terrestres. Cependant, les dépassements du niveau préoccupant (NP) étaient minimes et peuvent être corrigés par la mise en œuvre de mesures d'atténuation additionnelles. Des mesures d'atténuation sous forme de zones tampons lors de la pulvérisation (jusqu'à 5 m pour les pulvérisateurs sur le terrain et 450 m pour les pulvérisations aériennes) sont nécessaires pour protéger les habitats terrestres, amphibiens, d'eau douce et marins. Des instructions sur la réduction du ruissellement, des avertissements de danger concernant la possibilité de contaminer les eaux souterraines par lessivage et des avertissements concernant la toxicité du produit pour les organismes aquatiques, les oiseaux, les petits mammifères sauvages, certains insectes bénéfiques et les plantes terrestres devront figurer sur l'étiquette des produits.

3.0 Déclarations d'incident

Au 30 janvier 2018, l'ARLA avait reçu une déclaration d'incident de gravité modérée pour l'environnement mettant en cause le métirame. Des dommages causés par la dérive ont été signalés dans des vignobles après l'application de plusieurs principes actifs, dont le métirame, dans un champ de maïs voisin. Des dommages visibles, un enroulement des feuilles et des nervures pâles ont été notés.

Une recherche a été faite dans l'Ecological Incident Information System de l'EPA pour y trouver des incidents environnementaux. En date du 30 janvier 2018, il y avait une déclaration d'incident mettant en cause le métirame. Des cas de mortalité ont été signalés chez une espèce aquatique inconnue à la suite du ruissellement d'un produit contenant du métirame provenant de champs de pommes de terre. On a attribué à l'incident un niveau de causalité peu probable.

Au 30 janvier 2018, l'ARLA avait reçu une déclaration d'incident impliquant du métirame chez l'humain. Dans cet incident, la personne a déclaré être entrée en contact cutané avec un produit contenant du métirame à une occasion et, depuis, avoir commencé à présenter des symptômes d'enflure oculaire, d'érythème et d'éruption cutanée chaque fois qu'elle appliquait le produit. Le métirame actif et le produit déclaré sont des sensibilisants cutanés potentiels. L'étiquette du produit déclaré ne portait pas la mention de danger « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » exigée sur l'aire d'affichage principale de l'étiquette, bien qu'un énoncé soit présent sur l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette. Par conséquent, l'étiquette sera modifiée comme indiqué à l'annexe III. Aucune autre mesure d'atténuation des risques n'est requise à la suite de l'incident.

Liste des abréviations

µg	microgramme
µL	microlitre
abs	absolu
ALT	alanine aminotransferase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransferase
c.a.	consommation alimentaire
CE ₅₀	concentration efficace sur 50 % de la population
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CME0	concentration minimale avec effet observé
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSEO	concentration sans effet observé
DARf	dose aiguë de référence
DE ₂₅	dose efficace requise pour observer une réduction de 25 % de la population à l'étude
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EBDC	éthylènebis(dithiocarbamate)
EETRUG	Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
ERU	excès de risque unitaire
ETU	éthylène thiourée
F ₀	génération parentale
F ₁	première génération filiale
F ₂	deuxième génération filiale
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
GTM	Groupe de travail sur le mancozèbe
h	heure
ha	hectare
j	jour
JG	jour de gestation
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal
kg	kilogramme
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
m	mètre
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
p.a.	principe actif

p.c.	poids corporel
ppb	partie par milliard
ppm	partie par million
PTU	propylénethiouracil
RFFA	résidus foliaires à faible adhérence
SD	Sprague-Dawley
T _{1/2}	demie-vie
T ₄	thyroxine
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 % (temps nécessaire pour observer une réduction de la concentration de 50 %)
TSH	thyroestimuline

**Annexe I Produits contenant du métirame homologués au
Canada¹ en date du 6 février 2018**

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de préparation	Teneur garantie
20084	Produit technique	BASF Canada Inc.	TECHNICAL METIRAM (POLYRAM)	Solide	Métirame 89 %
20087	À usage commercial		FONGICIDE POLYRAM DF GRANULÉ À DISPERSER DANS L'EAU	Granulés mouillables	Métirame 80 %
30395	À usage commerciale		CABRIO PLUS	Granulés mouillables	Pyraclostrobine 5,00 %; Métirame 55 %

¹ À l'exception des produits dont l'homologation a été révoquée ou faisant l'objet d'une demande d'abandon en date du 6 février 2018, et inscrits dans la base de données du Système électronique de réglementation des pesticides (SERP) de l'ARLA.

Annexe II Commentaires et réponses

En réponse au document de consultation PRVD2014-03, *Métirame*, des commentaires et des données sur l'évaluation des risques pour la santé et la valeur du métirame ont été reçus. L'information reçue du Groupe de travail sur le mancozèbe (GTM) et du Conseil canadien de l'horticulture dans le cadre de la consultation sur le PRVD2013-01 (mancozèbe) a également été jugée pertinente pour les évaluations du métirame et de l'ETU.

Les commentaires reçus et les réponses de l'ARLA sont résumés dans la présente annexe.

1.0 Commentaires et réponses concernant la toxicologie

À la suite de la réception de nouveaux renseignements et compte tenu des commentaires présentés après la publication du document PRVD2014-03, l'ARLA a mis à jour les évaluations toxicologiques. Les tableaux 1a et 1b de l'annexe IV présentent l'évaluation des nouvelles études et des nouveaux renseignements. Les mises à jour des valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation des risques sont présentées aux tableaux 1a et 1b de l'annexe V.

1.1 Commentaires sur les lacunes de la base de données toxicologiques sur le métirame relevées par l'ARLA dans le document PRVD2014-03

Des données supplémentaires portant sur l'évaluation des paramètres liés à la thyroïde dans l'étude améliorée de toxicité sur la reproduction présentée de même qu'une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EETRUG) réalisée avec l'ETU, qui a évalué les critères d'effet de neurotoxicité chez les rats ont été présentées par le titulaire pour traiter de la neurotoxicité pour le développement relevée par l'ARLA dans le document PRVD2014-03. De plus, une nouvelle étude de la toxicité de l'ETU pour la reproduction chez le lapin a été présentée au lieu d'une étude sur la toxicité du métirame pour la reproduction chez le lapin.

Le titulaire a demandé à l'ARLA de revoir le choix de la valeur toxicologique de référence et des facteurs d'incertitude connexes, en tenant compte des données présentées pour répondre aux préoccupations relatives à la toxicité pour le développement relevées dans le document PRVD2014-03.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA a examiné les renseignements supplémentaires dans le contexte de la base de données toxicologiques déjà disponible. L'évaluation des risques décrite dans le document PRVD2014-03 a été mise à jour afin d'intégrer les nouveaux renseignements (tableaux 1a et 1b de l'annexe IV). Les nouvelles études soumises (étude de neurotoxicité aiguë, étude pour le développement sur deux générations avec un dosage thyroïdien comparatif [adultes/jeunes] avec une justification acceptable pour l'utilisation des données de l'EETRUG sur l'ETU chez le rat [plutôt qu'une étude de la toxicité du métirame pour le développement], et étude de toxicité pour le développement chez le lapin utilisant l'ETU), ont été jugées suffisantes pour combler les lacunes dans les données toxicologiques identifiées dans le PRVD2014-03. Par conséquent, les valeurs toxicologiques de référence et les facteurs d'incertitude connexes choisis pour l'évaluation des risques ont été mis à jour (annexe V, tableaux 1a et 1b).

1.2 Commentaires sur la quantité d'ETU formée après l'administration de métirame

Le titulaire a suggéré que l'évaluation des risques soit approfondie en utilisant le taux précis de conversion du métirame en ETU plutôt que le taux de conversion moyen pour les pesticides de type EBDC qui produisent de l'ETU.

Réponse de l'ARLA :

Aux fins de l'évaluation des risques, l'ARLA, en accord avec l'EPA, utilise un taux de conversion métabolique in vivo du pesticide d'origine EBDC en ETU de 7,5 % selon le poids (EPA, 1989). Cette valeur représente une valeur moyenne pour tous les fongicides du groupe des EBDC (mancozèbe, métirame, manèbe, zinèbe et nabame). Le manèbe et le zinèbe ne sont pas actuellement homologués au Canada.

L'exposition totale à l'ETU chez les animaux traités, en utilisant des taux de conversion propres au métirame, est d'environ 6,5 % (4 % pour la conversion métabolique + 2,5 % pour la dégradation du métirame dans l'alimentation). Cela n'entraîne pas une différence importante par rapport au taux de conversion de 7,5 % indiqué ci-dessus.

De plus, du point de vue de l'application de la loi et des résidus, il n'est pas possible de déterminer la source de l'ETU, puisque tous les pesticides de type EBDC contiennent de l'ETU en tant que contaminant, produit de dégradation et produit métabolique. L'ETU a aussi des utilisations non pesticides, comme accélérateur de vulcanisation, dans les bains d'électrodéposition, dans les colorants, les résines synthétiques et les produits pharmaceutiques, et comme piège dans le traitement des eaux usées, ce qui rend impossible l'identification de la source des résidus dans certaines matrices.

1.3 Commentaires sur le potentiel neurotoxique du métirame

Dans le document PRVD2014-03, l'ARLA a relevé des preuves de neurotoxicité potentielle dans des études d'exposition par voie orale à court terme. Les préoccupations relatives à la neurotoxicité potentielle chez les jeunes, qu'elle soit directe ou indirecte à travers les effets sur les hormones thyroïdiennes, ont imposé la réalisation d'une étude de neurotoxicité pour le développement. Le titulaire a demandé à l'ARLA de réexaminer le potentiel neurotoxique du métirame en se fondant sur les données additionnelles sur la neurotoxicité et la neurotoxicité pour le développement présentées pour le métirame et l'ETU. Plus précisément, l'auteur du commentaire a demandé un réexamen de la diminution de la myélinisation des nerfs sciatique, sural et tibial.

Réponse de l'ARLA :

À la suite d'un réexamen de l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat, y compris l'addendum neurotoxicologique (numéro de l'ARLA 1589559), l'ARLA convient que la zone myélinisée des axones des nerfs sciatiques, suraux et tibiaux n'était pas réduite de façon statistiquement significative chez les femelles exposées à une dose élevée comparativement aux animaux témoins. Toutefois, la diminution des zones myélinisées des axones des nerfs sciatiques, suraux et tibiaux est toujours considérée comme un effet lié au traitement.

Des preuves de neurotoxicité ont également été relevées dans une autre étude de 90 jours sur la toxicité du métirame par le régime alimentaire chez le rat (numéro de l'ARLA 1589582), dans laquelle on a observé une atrophie musculaire associée à la prolifération des noyaux sarcomméens et une paralysie des membres postérieurs à une dose plus élevée. Des constatations semblables ont été signalées dans l'étude additionnelle sur la toxicité chronique chez le rat (numéros de l'ARLA 1230454, 1230456); augmentation de l'incidence et de la gravité de l'atrophie musculaire, diminution de la T₄, augmentation de la T₃.

En ce qui concerne le potentiel de neurotoxicité subchronique du métirame, qui comprend la neurotoxicité potentielle associée à l'ETU, les résultats de l'étude ETRUG (numéro de l'ARLA 2313478) et de l'étude de toxicité du métirame pour la reproduction sur deux générations (numéro de l'ARLA 2458356) sont jugés suffisants pour justifier une DSENO de neurotoxicité de 31 mg/kg p.c./j de métirame, ce qui correspond à une dose de 2 mg/kg p.c./j d'ETU fondée sur la bioconversion métabolique.

L'évaluation des nouveaux renseignements et le réexamen des données présentées antérieurement n'ont pas modifié l'évaluation toxicologique décrite dans le document PRVD2014-03. Les valeurs toxicologiques de référence choisies pour l'évaluation des risques offrent une protection contre les préoccupations liées à la neurotoxicité.

1.4 Commentaire concernant la qualité de l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin

Le titulaire a demandé à l'ARLA de reconsidérer sa caractérisation de la toxicité du métirame pour le développement chez le lapin comme étude supplémentaire.

Réponse de l'ARLA :

L'étude de toxicité pour le développement chez le lapin (numéros de l'ARLA 1589585, 1589586) a été considérée comme supplémentaire, car elle ne comporte pas de données sur un examen approfondi de la tête du fœtus conformément aux lignes directrices de l'OCDE sur les études de toxicité pour le développement. Par conséquent, la caractérisation de l'étude comme étant supplémentaire demeure inchangée.

1.5 Commentaire concernant le lien avec les résultats épidémiologiques obtenus avec le manèbe

Le lien avec les résultats épidémiologiques obtenus avec le manèbe et le mancozèbe a été jugé inapproprié par le titulaire, car contrairement au manèbe et au mancozèbe, le métirame ne contient pas de manganèse.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA est d'accord avec le commentaire et a révisé le texte.

1.6 Commentaire concernant l'évaluation du potentiel génotoxique de l'ETU par l'ARLA

Le titulaire a demandé que la caractérisation du potentiel génotoxique de l'ETU soit réexaminée.

Réponse de l'ARLA :

La base de données toxicologiques contient une centaine d'études portant sur la génotoxicité de l'ETU. En 1988, l'Organisation mondiale de la santé a conclu que l'ETU n'est généralement pas mutagène, surtout chez les mammifères. Cependant, un examen plus récent et plus approfondi réalisé par Dearfield (1994) a révélé que l'ETU avait un faible potentiel génotoxique (mutation génétique et aberrations chromosomiques structurales). Cela a été contredit par Elia (1995), qui a suggéré que les tumeurs de la thyroïde chez les rats et les tumeurs du foie chez les souris étaient induites par un mécanisme non génotoxique, ou seuil. Bien que les tumeurs de la thyroïde semblent avoir un mécanisme d'action seuil, aucun mécanisme de ce genre n'a été développé pour les tumeurs du foie chez la souris.

L'ARLA est d'accord avec l'évaluation de l'EPA, comme il est indiqué dans le document PRVD2014-03 : l'ETU a un faible potentiel génotoxique (EPA, Reregistration Decision, 2005). Une approche fondée sur l'ERU pour l'évaluation du risque de cancer a été présentée dans le document PRVD2014-03. Cette position a récemment été confirmée dans le Scoping Document in Support of Registration Review (1^{er} juin 2015) : « L'ETU est classée comme un cancérigène humain probable (B2), d'après les tumeurs du foie chez les souris femelles observées dans l'étude de cancérogénicité de l'ETU chez les souris. L'excès de risque unitaire de l'ETU (ERU) de 0,0601 (mg/kg/j)⁻¹ est utilisé pour quantifier le risque » [traduction].

1.7 Commentaires concernant l'évaluation du potentiel cancérigène du métirame par l'ARLA

Le titulaire a demandé à l'ARLA de revoir l'approche d'évaluation des dangers et des risques utilisée pour caractériser le risque de cancer lié à l'exposition au métirame pour ce qui touche les tumeurs de la thyroïde et du foie observées chez les animaux de laboratoire. L'utilisation d'une approche quantitative (ERU) fondée sur les tumeurs du foie chez la souris n'était pas considérée comme l'outil le plus pertinent sur le plan biologique pour l'évaluation des risques chroniques, et les tumeurs de la thyroïde observées chez le rat n'étaient pas jugées pertinentes pour les humains.

Réponse de l'ARLA :

Aucune donnée toxicologique supplémentaire n'a été présentée pour appuyer la position exposée dans le commentaire. L'ETU est actuellement classée parmi les substances cancérigènes du groupe B2 par l'EPA, avec un ERU = 0,0601 (mg/kg p.c./j)⁻¹. L'extrapolation de la dose faible pour l'évaluation des risques pour la santé humaine est fondée sur l'observation de tumeurs du foie chez des souris femelles. Aucune donnée sur le mode d'action n'a été présentée pour les tumeurs du foie ou de la thyroïde afin d'appuyer un réexamen de leur pertinence pour les humains ou de permettre l'utilisation d'une approche fondée sur un seuil pour l'évaluation des risques.

L'ARLA est d'accord avec l'évaluation de l'EPA et considère l'ETU comme étant le résidu préoccupant dans le cadre de l'évaluation du risque de cancer, pour tous les fongicides du groupe des EBDC. Cette position a récemment été confirmée dans le Scoping Document in Support of

Registration Review (1^{er} juin 2015). Ces tumeurs sont survenues à des doses comparables ou inférieures aux doses ayant provoqué des tumeurs de la thyroïde et de l'hypophyse. Même si le commentaire contenait une justification pour rejeter la pertinence des tumeurs du foie, cette justification a été jugée insuffisante en l'absence de données sur le mode d'action dans le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) permettant leur évaluation. Par conséquent, l'approche adoptée par l'ARLA pour évaluer le risque de cancer lié à l'ETU et au métirame demeure inchangée.

1.8 Commentaire sur les effets tératogènes de l'ETU

Tout en reconnaissant que l'ETU est considérée comme un produit toxique pour le développement, le titulaire a remis en question la pertinence chez l'humain des résultats sur le développement chez les rats, en raison de l'absence de tels résultats chez les souris, les hamsters, les lapins et les cobayes, et de la possible métabolisation particulière de l'ETU chez les rats.

Réponse de l'ARLA :

Chez le rat, on note une relation dose-effet accentuée en ce qui concerne la toxicité de l'ETU pour le développement. La toxicité pour le développement est également présente chez le lapin, mais à des doses plus élevées que chez le rat. Bien qu'il existe des différences dans le métabolisme, le stockage et le moment de l'action de l'hormone thyroïdienne entre les espèces de mammifères, aucun des renseignements disponibles n'indique que l'humain serait moins sensible que le rat aux effets de l'ETU sur le plan du développement. Zoeller et Crofton (2005) ont conclu que les humains et les rats peuvent être tout aussi sensibles au PTU, un proche analogue structurel de l'ETU, et à ses effets sur la synthèse des hormones thyroïdiennes, les effets sur les taux d'hormones ayant été observés chez les rats après des expositions plus courtes que chez les humains, bien que l'effet final puisse être le même.

Les données de l'EETRUG ont confirmé le lien évident entre la perturbation des hormones thyroïdiennes à des doses relativement faibles et les effets neurotoxiques et sur la reproduction observés chez le rat. En outre, de nombreuses études menées sur les animaux et les humains présentées dans les publications scientifiques ont montré une corrélation claire entre l'hypothyroïdie maternelle transitoire pendant la gestation et la lactation, et la neurotoxicité et les effets sur la reproduction chez la progéniture. La pertinence chez l'humain des effets toxiques de l'exposition au métirame et à l'ETU sur le plan du développement observés chez le rat ne peut être exclue. Les conclusions de l'ARLA concernant les dangers liés aux effets sur le développement demeurent inchangées.

1.9 Commentaire sur le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* et les facteurs d'incertitude appliqués à la base de données

Le titulaire a déclaré que le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* devrait être réduit à 1. À l'appui de cette position, l'auteur a présenté des données supplémentaires pour appuyer la réduction du facteur d'incertitude de 10 appliqué à la base de données par l'ARLA.

Réponse de l'ARLA :

À la suite de l'évaluation des données nouvellement présentées et de l'examen des commentaires soumis, les facteurs d'incertitude appliqués aux critères d'effet sélectionnés ont été réévalués, de même que le choix des critères d'effet pour l'évaluation des risques. Les valeurs toxicologiques de référence révisées et les facteurs d'incertitude et de la *Loi sur les produits antiparasitaires* choisis pour l'évaluation des risques sont indiqués aux tableaux 1a et 1b de l'annexe V.

2.0 Commentaires et réponses concernant l'exposition par le régime alimentaire**2.1 Commentaire sur les produits alimentaires sélectifs**

En se fondant sur la déclaration selon laquelle les produits du raisin sont à la base de l'évaluation des risques, le Conseil horticole du Québec a indiqué que le produit raisin – vin; ne devrait pas être pris en compte dans l'évaluation des risques pour les enfants et les femmes enceintes.

Réponse de l'ARLA :

La Base de données canadienne sur l'apport alimentaire utilisée dans l'estimation de l'évaluation des risques tient compte des différences de consommation d'aliments selon l'âge et le sexe. Le produit raisin – vin a été identifié comme un produit présentant un risque pour le sous-groupe de la population générale.

2.2 Étude de données sur les résidus dans les aliments

En réponse au document de consultation PRVD2014-03, l'ARLA a reçu du titulaire une étude de données sur les résidus dans les aliments, un résumé sur les résidus dans les aliments, une étude sur la rotation des cultures et un résumé sur la rotation des cultures.

Réponse de l'ARLA :

Les données ont été examinées par l'ARLA et l'évaluation est présentée ci-dessous.

Données sur les résidus dans les aliments :

Le titulaire a fourni un tableau et un résumé des données des essais sur le terrain menés à plusieurs endroits dans l'Union européenne sur les raisins, les raisins transformés, les pommes, les pommes de terre et les tomates. Ces études ont été réalisées à la nouvelle dose d'application proposée, ce qui donnerait à l'ARLA une indication de la valeur des résidus à laquelle on peut s'attendre avec la nouvelle dose d'application proposée. Le titulaire estime que les données seraient représentatives du Canada parce qu'elles représentent de vastes régions géographiques de l'Union européenne (c'est-à-dire le nord et le sud de l'Union européenne) comprenant plusieurs sites ayant des conditions semblables à celles du Canada. Toutefois, les emplacements n'étaient pas semblables aux régions agricoles canadiennes sur le plan de la géographie et du climat, et les résultats n'ont pu être transposés des régions géographiques de l'Union européenne où les études ont été réalisées au Canada. De plus, certaines des procédures analytiques ont été effectuées au-delà de la période validée de stabilité à l'entreposage de produits congelés. Par conséquent, les données sur les résidus fournies ne sont pas jugées acceptables pour l'évaluation des risques par le régime alimentaire.

Données sur les cultures de rotation :

Les données ont été examinées et jugées acceptables. L'étude et le résumé de l'étude présentaient les résidus radioactifs totaux trouvés dans la laitue, le radis blanc et le blé de printemps replantés dans le sol traité au métirame 30 jours, 121 jours et 365 jours après son application. Comme le métirame n'est pas soluble dans l'eau, il ne peut être absorbé comme tel par les cultures et n'a donc pas été détecté lors de l'analyse des résidus. L'absorption du métirame par les cultures implique la décomposition du complexe de métirame et la formation de produits de dégradation solubles dans le sol. Les métabolites du métirame présents dans le sol ont été absorbés et transformés dans les cultures de rotation principalement en sucres (glucose, fructose et saccharose), qui étaient, sans exception, les composants les plus abondants dans toutes les matrices. Dans la présente étude, ni l'ETU ni aucun autre produit de dégradation connu du métirame n'ont été trouvés. Par conséquent, la plantation d'autres cultures dans les sites traités au métirame peut se faire à la saison de végétation suivante.

3.0 Commentaires et réponses relatifs à l'évaluation de l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire fournie par le Groupe de travail sur le mancozèbe

Les commentaires et les données reçus du GTM dans le cadre de la consultation sur PRVD2013-01 (mancozèbe) ont également été jugés pertinents pour l'évaluation du métirame et de l'ETU.

3.1 Commentaires sur les limites maximales de résidus

Bien que les tolérances américaines aient été basées sur le zinèbe auparavant, les tolérances actuelles sont basées sur le disulfure de carbone (CS₂). Les tolérances pour le mancozèbe ont récemment été établies pour les amandes, les coques d'amandes, les atémoyas, les brocolis, les choux, les canistels, les chérimoles, le groupe de cultures des cucurbitacées, les coeurs-de-boeuf, le ginseng, la laitue pommée, la laitue frisée, les poivrons, les sapotilles, les sapotes mamey, les sapotes blanches, les pommes de lait, les pommes-cannelles, les tangerines (tolérance pour l'importation seulement) et les noix de Grenoble. Les tolérances des États-Unis ont été révisées pour refléter les listes actuelles du 40 CFR 180.176. L'expression actuelle de la tolérance est : « résidus de mancozèbe (composé de coordination de l'ion zinc et du manèbe [éthylènebis(dithiocarbamate) de manganèse], y compris ses métabolites et ses produits de dégradation. La conformité aux tolérances doit être établie en mesurant uniquement les résidus de mancozèbe pouvant se transformer et être exprimés en disulfure de carbone (CS₂). » Le GTM appuie la proposition de l'ARLA d'exprimer les LMR en mg CS₂/kg à des fins d'harmonisation avec les États-Unis, le Codex et l'Union européenne.

Réponse de l'ARLA :

Tel qu'il est indiqué à la section 1.2 du présent document, ainsi que dans les documents PRVD2013-01 et PRVD2014-03, l'ARLA révisera la définition des résidus pour le mancozèbe et le métirame en fonction des résidus du composé d'origine « exprimés sous forme de disulfure de carbone (CS₂) ». Une autre classe de fongicides appelée diméthylidithiocarbamates (DMDTC) qui comprend le ferbame, le thirame et le zirame, est homologuée au Canada et est également en cours de réévaluation. Tout comme pour les EBDC, l'ARLA envisage de réviser la définition des

résidus de DMDTC pour l'exprimer en disulfure de carbone. La définition des résidus et les LMR pour les EBDC et les DMDTC seront considérées dans leur ensemble lorsque les réévaluations des DMDTC seront presque terminées. Toute modification aux LMR sera publiée dans un document de la série Limites maximales de résidus proposées (PMRL) et fera l'objet d'une consultation.

3.2 Commentaires concernant l'analyse des résidus

Dans le cas des EBDC, il est important d'éviter les gants de latex pendant les procédures d'échantillonnage, car les gants de latex sont traités avec du thirame, un autre générateur de disulfure de carbone. Ainsi, on peut trouver des résidus artificiels d'EBDC si l'on utilise des gants de latex. Le GTM ajoutera qu'il y a une certaine conversion des EBDC en ETU pendant l'analyse des résidus. Tel que décrit dans le rapport provisoire du quatrième trimestre de l'enquête sur le panier de consommation, ETU 8-01, 1^{er} octobre 1990, 0,22 à 8,5 % de l'EBDC peut être converti en ETU pendant l'analyse des résidus. Par conséquent, les résidus d'ETU déclarés peuvent être une surestimation.

Réponse de l'ARLA :

Bien que l'ARLA reconnaisse qu'une certaine conversion de l'EBDC en ETU peut se produire au cours de l'analyse des résidus, il est difficile de déterminer avec certitude combien de résidus de l'ETU proviennent de la conversion de l'EBDC au cours de l'analyse et combien de résidus sont dérivés de l'utilisation agricole des EBDC.

3.3 Commentaires concernant les données sur les résidus présents dans le bétail, la volaille, les œufs et le lait

En ce qui concerne les vaches laitières, le GTM convient qu'il ne devrait y avoir aucun résidu dans les tissus comestibles du bétail compte tenu des restrictions entourant l'alimentation et le pâturage et des résultats de l'étude sur le métabolisme. Pour cette raison, le pourcentage de cultures traitées pour les aliments dérivés d'animaux, y compris la viande et le lait, devrait être nul pour le Canada dans l'évaluation par le régime alimentaire. Dans le cas de la volaille et des œufs, le GTM convient qu'il ne devrait y avoir aucun résidu dans les tissus comestibles des poules compte tenu des restrictions entourant l'alimentation et le pâturage et des résultats de l'étude sur le métabolisme. Pour cette raison, le pourcentage de cultures traitées pour les aliments dérivés de la volaille, y compris la viande et les œufs, devrait être nul pour le Canada dans l'évaluation par le régime alimentaire.

Réponse de l'ARLA :

Tel qu'indiqué dans le document PRVD2013-01, on s'attend à ce qu'il n'y ait aucun résidu secondaire dans les tissus comestibles issus du bétail et de la poule. Par conséquent, les produits animaux n'ont pas été inclus dans les évaluations révisées de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes pour le mancozèbe. L'évaluation révisée comprenait uniquement les produits alimentaires dérivés de l'utilisation du mancozèbe sur les pommes de terre. En plus des restrictions relatives à l'alimentation et au pâturage, les pommes de terre ne représentent pas un élément important de l'alimentation des animaux. Ces mêmes conclusions s'appliquent au métirame.

3.4 Commentaires sur la conversion du mancozèbe en ETU pendant la transformation

L'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire de l'ARLA surestime la conversion du mancozèbe en ETU pendant la cuisson. Le GTM a fourni des renseignements supplémentaires.

Réponse de l'ARLA :

Bien que l'équation utilisée par l'ARLA pour estimer la conversion du mancozèbe et du métirame en ETU pendant la cuisson puisse mener à une surestimation des résidus d'ETU, il est nécessaire de veiller à ce que les résidus ne soient pas sous-estimés. Pour la détermination de l'ETU total, l'ARLA a tenu compte de la somme de l'ETU présente dans le produit agricole brut évalué et du potentiel de génération l'ETU in vivo dans le corps humain à partir des résidus de mancozèbe ingérés selon la formule suivante :

$$ETU_{tot} = (ETU_{RAC} * F_{ETU}) + (Mancozeb_{RAC} * F_{in vivo} * F_{Mancozeb}) + (Mancozeb_{RAC} * F_{EBDC-ETU} * F_{Mancozeb})$$

Où :

$F_{in vivo}$ = facteur de transformation $F_{in vivo} = 7,5 \% p/p$

F_{ETU} = facteur de transformation de l'ETU à l'ETU dans le processus de transformation.

$F_{Mancozeb}$ = facteur de transformation du mancozèbe dans le processus de transformation.

$F_{EBDC-ETU}$ = facteur de transformation du mancozèbe (EBDC) à l'ETU dans le processus de transformation.

$Mancozeb_{RAC}$ = concentration de mancozèbe dans le produit agricole brut.

ETU_{RAC} = concentration de l'ETU dans le produit agricole brut.

L'ARLA reconnaît l'information fournie par le GTM concernant la conversion du mancozèbe en ETU pendant la cuisson des épinards, des carottes, des pommes de terre, des tomates et des céréales. Toutefois, comme il est indiqué dans la section Mise à jour de l'évaluation scientifique du présent document, les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire ne montraient aucun risque de cancer préoccupant seulement lorsque toutes les utilisations alimentaires étaient retirées à l'exception de l'utilisation sur les pommes de terre. Par conséquent, l'ARLA maintiendra uniquement l'utilisation de métirame sur les pommes de terre, tandis que toutes les autres utilisations alimentaires seront retirées des étiquettes canadiennes.

3.5 Commentaires concernant l'enquête sur le panier de consommation

L'enquête sur le panier de consommation a été menée de 1989 à 1990, avant que des restrictions soient imposées sur le nombre d'applications, et alors que le délai d'attente avant la récolte était plus court pour de nombreuses cultures et que les doses d'application étaient plus élevées pour de nombreuses cultures. Par conséquent, les données de l'enquête sur le panier de consommation sont représentatives des tendances actuelles de l'utilisation au Canada pour de nombreuses cultures, surtout les pommes de terre. En ce qui concerne les pommes de terre, le profil d'emploi aux États-Unis au moment de l'enquête sur le panier de consommation était un maximum de 1,6 lb p.a./acre (1,8 kg p.a./ha) avec un nombre illimité d'applications et un délai d'attente avant la récolte de 0 jour. Le profil d'emploi actuel au Canada présente une dose d'application comparable et un délai d'attente avant la récolte d'un jour.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA convient que l'utilisation de l'enquête américaine sur le panier de consommation puisse être représentative du profil d'emploi actuel au Canada et puisse répondre au profil d'emploi révisé proposé par le GTM au Canada pour l'application foliaire de mancozèbe sur les pommes de terre (10 × 1,688 kg p.a./ha avec des intervalles d'application de 7 jours et un délai d'attente

avant la récolte d'une journée) ou de métirame sur les pommes de terre ($3 \times 1,4$ kg p.a./ha avec des intervalles d'application de 7 jours et un délai d'attente avant la récolte de 14 jours). Néanmoins, une incertitude demeure quant aux estimations des résidus provenant de la période 1989-1990, car les habitudes alimentaires et la disponibilité des aliments ont probablement changé depuis la tenue de l'enquête.

3.6 Commentaires sur le pourcentage de cultures traitées

En ce qui concerne les données sur le pourcentage de cultures traitées pour les pays autres que le Canada et les États-Unis, l'ARLA a attribué de façon prudente une valeur de 100 % des cultures traitées aux produits importés. Il est très peu probable que toutes les cultures importées soient traitées au mancozèbe. Par conséquent, la contribution alimentaire des résidus de mancozèbe et d'ETU provenant des cultures importées est probablement surestimée. Il faudrait beaucoup de temps et de ressources pour déterminer le pourcentage réel de cultures traitées pour les cultures importées. Par conséquent, le GTM ne fournit aucun ajustement pour les importations.

Le GTM tient à souligner que la valeur de 100 % de cultures traitées pour les cultures importées non américaines est très prudente, sauf dans le cas des bananes, des papayes et des mangues. Il est très peu probable que toutes les autres importations aient été traitées avec du mancozèbe.

Réponse de l'ARLA :

Bien que l'ARLA reconnaisse qu'il est peu probable que toutes les cultures importées soient traitées au moyen d'un fongicide de type EBDC, l'ARLA a pour politique d'utiliser une estimation de 100 % chaque fois que l'information sur le pourcentage de cultures traitées n'est pas disponible. C'est généralement le cas pour les marchandises importées de pays autres que les États-Unis. Bien que cette approche puisse entraîner une surestimation des résidus pour certaines cultures importées, on ne dispose d'aucune donnée qui permettrait d'utiliser des valeurs inférieures à l'hypothèse par défaut de 100 % de cultures traitées.

3.7 Commentaires sur l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

- a) L'ARLA a évalué les risques de toxicité aiguë, de toxicité chronique et de cancer par le régime alimentaire à l'aide de la version 2.14 du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database (DEEM-FCID^{MC}), lequel utilise des données à jour sur la consommation d'aliments tirées des enquêtes permanentes sur les apports alimentaires individuels (Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals) du United States Department of Agriculture (1994 à 1996 et 1998). Le GTM a révisé les évaluations des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire à l'aide du DEEM-FCID^{MC}, (version 3.16), qui utilise les données sur la consommation alimentaire (2003 à 2008) tirées de l'enquête nationale sur la nutrition et la santé (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) menée par le United States Department of Agriculture, intitulée What We Eat in America.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA a révisé l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes de toxicité aiguë, de toxicité chronique et de cancer à l'aide de la version la plus récente du programme DEEM-FCID^{MC} (version 4.02, 05-10-c), qui comporte des données sur la

consommation alimentaire obtenues grâce à l'enquête sur les habitudes alimentaires NHANES/WWEIA (National Health and Nutritional Examination Survey, What We Eat in America) de 2005 à 2010, accessible par l'entremise du National Center for Health Statistics des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis.

- b) Le GTM a effectué des évaluations des risques de cancer et des risques liés à l'exposition chronique à l'ETU dans l'eau potable en utilisant la limite supérieure de résidus de 0,21 partie par milliard (ppb) provenant de l'enquête américaine sur l'eau potable. L'exposition chronique évaluée à l'ETU provenant de l'eau potable a atteint un maximum de 1,9 % de la DJA pour toutes les sous-populations pertinentes, et est inférieure au niveau préoccupant. En utilisant une valeur de 0,21 ppb, le risque théorique de cancer lié à l'exposition à l'ETU est de $2,7 \times 10^{-7}$ et n'est pas préoccupant. Dans le cas de l'exposition aiguë à l'ETU par l'eau potable, la concentration estimée de 9,2 ppb provenant de l'application sur les pommes a été basée sur les modèles PRZM/EXAMS. L'évaluation de l'exposition aiguë vise les femmes âgées de 13 à 49 ans et l'estimation de l'exposition à l'ETU par l'eau potable était de 7 % de la dose aiguë de référence (DARf) et n'est pas préoccupante.

Réponse de l'ARLA :

Compte tenu de la nature ciblée de l'enquête nationale de surveillance de l'eau potable menée par le Groupe de travail sur les EBDC et l'ETU des États-Unis, l'ARLA a utilisé la valeur maximale de résidus de l'ETU de 0,57 ppb pour évaluer le risque de cancer lié à l'exposition à l'ETU par l'eau potable dans l'évaluation en cours. En utilisant une valeur de 0,57 ppb, le risque de cancer révisé découlant de l'exposition à l'ETU uniquement par l'eau potable est de $0,69 \times 10^{-6}$ et n'est pas préoccupant. Tel qu'indiqué dans le document PRVD2014-03, les risques liés à l'exposition aiguë et chronique à l'ETU par l'eau potable ne sont pas préoccupants.

- c) Le GTM a formulé des commentaires sur les mesures de prudence possibles dans l'évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire et sur l'acceptabilité du risque de cancer. Le GTM faisait également référence à l'évaluation du mancozèbe par l'EPA et à sa politique sur l'évaluation des risques de cancer. Dans l'ensemble, le GTM considère que l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire effectuée par l'ARLA est prudente. Le GTM a effectué des évaluations des risques alimentaires (eau potable) et a fourni la base de ses calculs. Les résultats indiquent que le risque de cancer lié à l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire est de $1,85 \times 10^{-6}$ et que le risque lié à l'exposition par le régime alimentaire et l'eau potable est de $2,12 \times 10^{-6}$. Le GTM a déclaré que statistiquement, ces risques sont comparables à 1×10^{-6} et se situent dans la plage de risque négligeable. Par conséquent, les risques répondent à la norme canadienne selon laquelle il existe une certitude raisonnable « qu'aucun préjudice à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées. » Le GTM a encouragé l'ARLA à suivre la conclusion de l'EPA selon laquelle les risques se situant dans la plage négligeable satisfont à la norme selon laquelle il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage n'est causé par l'utilisation d'un pesticide. Une telle approche est justifiable de façon significative et statistique. Avec une telle approche, le risque théorique global de cancer lié à l'ETU n'est pas préoccupant. Par le passé, l'EPA a défini le risque de 1×10^{-6} comme reflétant une fourchette plutôt qu'un

seul chiffre précis. Il n'y a pas de « ligne claire » dans l'évaluation du risque de cancer en raison des incertitudes liées à l'estimation de l'excès de risque unitaire (ERU). L'EPA a défini le risque négligeable comme incluant des risques allant jusqu'à 3×10^{-6} . La politique de l'EPA est reflétée, par exemple, dans une règle définitive récente établissant de nouvelles tolérances pour le mancozèbe (*Federal Register*, volume 78, numéro 142, 24 juillet 2013, page 44454). Dans cette mesure, l'EPA a calculé un risque global théorique de cancer de 3×10^{-6} pour l'ETU. En décrivant les risques, bien que l'évaluation des risques du mancozèbe ait été considérée comme très approfondie, l'EPA a reconnu la prudence intégrée dans les estimations des risques pour le calcul de l'ERU et celle maintenue dans l'évaluation de l'exposition. Par conséquent, l'EPA a conclu que le risque de cancer pour toutes les utilisations existantes du mancozèbe et les utilisations associées aux tolérances établies dans cette mesure se situent dans la plage de 1×10^{-6} et sont donc négligeables. En résumé, la valeur négligeable de risque théorique de cancer lié à l'ETU devrait être considérée comme une plage allant jusqu'à 3×10^{-6} . La prudence est maintenue dans les risques liés à l'exposition au mancozèbe décrits dans le PRVD du mancozèbe parce que, par exemple :

- des résidus d'essais sur le terrain ont été utilisés pour de nombreuses cultures;
- l'ARLA a attribué une valeur de 100 % des cultures traitées aux cultures non importées des États-Unis, alors qu'il est peu probable que 100 % de nombreuses cultures aient été traitées au mancozèbe;
- les facteurs de transformation ne tiennent pas compte de toutes les opérations entre le champ et l'épicerie. Par exemple, les effets de l'emballage et du refroidissement à l'eau observés dans les études sur la carotte et le céleri, qui ont réduit considérablement les résidus, pourraient être les mêmes pour d'autres cultures.

Réponse de l'ARLA :

Dans le PRVD2014-03, les évaluations des risques alimentaires ont été réalisées en fonction des utilisations actuellement homologuées du métirame. Les risques de cancer liés uniquement à la consommation d'aliments ou d'eau potable étaient de 9×10^{-6} et de $3,7 \times 10^{-6}$, respectivement. Avant d'envisager des approfondissements à l'évaluation des aliments, l'ARLA a d'abord réexaminé la CPE de l'ETU dans l'eau potable. La CPE a été révisée de 2,9 ppb à 0,57 ppb, d'après l'enquête nationale de surveillance de l'eau potable réalisée par le Groupe de travail américain sur les EBDC et l'ETU entre 2002 et 2003. Cette CPE peaufinée se fonde sur les données de surveillance de l'eau dans les écozones canadiennes pertinentes et est le pic mesurée par détection dans l'ensemble de données. La grande majorité de ces données issues du sondage du Groupe de travail américain sur les EBDC et l'ETU proviennent de la Californie et de la Floride, deux écozones qui ne correspondent pas à une région ou l'autre du Canada et qui ne sont pas adéquates pour être utilisées dans une évaluation des risques effectuée au Canada. Le GTM a utilisé une valeur de 0,21 ppb dans son évaluation des risques de cancer issue d'un échantillon prélevé en Floride. L'ARLA se limite à tenir compte d'échantillons collectés dans des États présentant des conditions équivalentes aux écozones canadiennes (Maine, Michigan, Minnesota et New York). Le GTM a exclu la valeur de 0,57 ppb (provenant d'un échantillon new-yorkais), la classant comme une valeur aberrante. Après examen de l'ensemble de données, l'ARLA a conclu que la valeur de 0,57 ppb n'est pas aberrante et, par conséquent, elle peut être prise en compte dans l'évaluation. L'emploi d'une valeur mesurée par détection des pics de surveillance de l'eau dans le cadre d'une évaluation des risques chroniques est une démarche prudente.

L'utilisation de la valeur de 0,57 ppb value comme CPE dans l'évaluation des risques relatifs à l'eau potable amène le risque de cancer à $0,69 \times 10^{-6}$, ce qui ne constitue pas un risque préoccupant. Le choix d'une CPE à utiliser dans l'évaluation des risques (0,57 ppb choisie par l'ARLA ou 0,21 ppb choisie par le GTM) ne change pas la conclusion, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de risque préoccupant. L'ARLA concède qu'il y a beaucoup de prudence dans l'évaluation compte tenu du recours à une valeur mesurée par détection des pics, mais puisque la conclusion est que les risques ne sont pas préoccupants, aucun approfondissement de l'évaluation n'est nécessaire.

En ce qui a trait à l'évaluation des risques alimentaires seulement, telle que présentée dans les documents PRVD2013-01 et PRVD2014-03, elle a été considérée comme une évaluation approfondie puisqu'elle était fondée sur les résidus mentionnés dans l'enquête sur le panier de consommation et intégrait les données sur le pourcentage de cultures traitées et l'information sur le pourcentage d'aliments domestiques et importés dans l'approvisionnement. L'ARLA convient que certains intrants de l'évaluation par le régime alimentaire initiale comme l'utilisation des données d'essais au champ pour les produits qui ne sont pas inclus dans l'enquête sur le panier de consommation, et l'hypothèse de 100 % de cultures traitées pour les produits importés de pays autres que les États-Unis peuvent surestimer les résidus d'ETU. En général, l'utilisation de facteurs de transformation et de conversion propres aux produits chimiques est considérée comme un raffinement. Dans le cas des fongicides de type EBDC et de l'ETU, ces données étaient très variables et, par conséquent, ont été utilisées de manière à ne pas sous-estimer les résidus potentiels. Néanmoins, l'utilisation de ces facteurs propres aux produits chimiques représente toujours une amélioration importante dans les évaluations de l'exposition. Par conséquent, dans l'ensemble, l'ARLA considère que l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire a été approfondie. L'ARLA considère également que cette évaluation est incertaine en raison de l'âge des données de l'enquête sur le panier de consommation.

Le PRVD2014-03 a proposé l'abandon graduel du métirame et de toutes les utilisations connexes, en raison de risques pour la santé humaine qui ne respectaient pas les normes actuelles. Les risques préoccupants liés à l'exposition au métirame par le régime alimentaire et les risques préoccupants de cancer à la suite de l'exposition par les aliments et l'eau potable à l'éthylène thiourée (ETU), un produit de la dégradation du métirame et d'autres fongicides EBDC, ont été identifiés. Comme l'estimation révisée des risques liés à l'eau potable ne présentait plus de risques de cancer préoccupants, il était possible de tenir compte d'un sous-ensemble de produits alimentaires homologués pour une évaluation à jour des risques. Cette évaluation a été menée conjointement avec l'évaluation révisée des risques pour le mancozèbe, étant donné la nécessité de tenir compte de l'exposition à l'ETU dérivé du mancozèbe et du métirame.

Comme aucune donnée n'était disponible pour préciser davantage certaines des incertitudes relevées dans l'évaluation initiale de l'exposition par le régime alimentaire seulement, on a envisagé d'éliminer certaines utilisations du mancozèbe et du métirame. Certaines utilisations du mancozèbe présentaient des risques professionnels préoccupants, et leur abandon avait été proposé dans le PRVD2013-01, tandis que l'annulation de toutes les utilisations du métirame a été proposée dans le PRVD2014-03. En ce qui concerne le mancozèbe, ces utilisations regroupent le traitement des semences d'orge, de maïs, de lin, d'avoine et de blé, ainsi que des plantons de pommes de terre, le traitement des arbres fruitiers, notamment les pommiers, les

poiriers et la vigne, de même que les tomates de serre. Malgré ces mesures d'atténuation, les conclusions générales sur les risques professionnels n'ont pas changé pour le traitement des plantons de pommes de terre, des pommes, des poires et des raisins. Lorsque les usages domestiques identifiés pour abandon par le titulaire et/ou en raison de risques professionnels préoccupants ont été retirées de l'évaluation des risques alimentaires, le risque de cancer lié à l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire et l'eau potable était de $3,9 \times 10^{-6}$.

En ce qui concerne l'acceptabilité des risques de cancer, comme indiqué dans le document de principes SPN2000-01 de l'ARLA, Document technique – Cadre décisionnel pour l'évaluation et la gestion des risques à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/cps-spc/alt_formats/pacrb-dgapcr/pdf/pubs/pest/pol-guide/spn/spn2000-01-fra.pdf), c'est une décision de gestion des risques qui ne peut pas reposer exclusivement sur une norme numérique, mais doit prendre en considération tous les facteurs qui influencent le risque. Lorsque la majorité des intrants de l'évaluation des risques de cancer sont prudents ou surestimés, les risques de cancer au-dessus du seuil de 1×10^{-6} (c'est-à-dire un sur un million) peuvent être considérés comme acceptables.

Dans le cas de l'ETU, toutefois, comme il a été mentionné ci-dessus, l'ARLA considère que l'évaluation des risques alimentaires est approfondie dans l'ensemble avec certaines incertitudes. Par conséquent, le risque de cancer de $3,9 \times 10^{-6}$ a été jugé inacceptable, et d'autres approfondissements ont été apportés.

Pour cette étape d'affinement, l'ARLA a retiré toutes les cultures de l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire à l'exception des cultures jugées essentielles par divers intervenants comme le Conseil canadien de l'horticulture, d'autres groupes de producteurs et les ministères provinciaux de l'agriculture et de l'alimentation. Il s'agissait de pommes de terre, de pommes, de raisins et de tomates. Étant donné que toutes ces cultures présentaient des risques professionnels préoccupants, à l'exception de l'application foliaire sur les pommes de terre, l'évaluation finale des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire ne portait que sur les produits alimentaires à base de pommes de terre et l'eau potable. Tous les autres produits, y compris les importations, ont été fixés à 0 ppm. Cette évaluation alimentaire finale a entraîné un risque de cancer de $0,98 \times 10^{-6}$ (ou 1×10^{-6} une fois la valeur arrondie), ce qui a été jugé acceptable.

4.0 Commentaires et réponses concernant l'exposition professionnelle

4.1 Commentaire concernant l'exposition des producteurs de raisins et de pommes

Les producteurs se sont dits disposés à réviser les doses d'utilisation pour les raisins, à allonger les délais de sécurité et à explorer d'autres options d'atténuation pour les pommes afin de réduire l'exposition professionnelle.

Réponse de l'ARLA :

Même après avoir pris en considération une réduction de la dose d'application à 1,4 kg p.a./ha et une réduction du nombre maximal d'applications à trois tel que proposé par le titulaire, les mesures d'atténuation nécessaires pour atteindre la ME cible pour les travailleurs suite au traitement ne sont pas considérées comme étant réalisables d'un point de vue agronomique (c'est-à-dire, délais de sécurité allant jusqu'à 100 jours pour les raisins; délais de sécurité de 54

jours pour les pommes selon l'activité). Par conséquent, il est impossible de maintenir l'homologation du métirame pour les raisins et les pommes.

4.2 Commentaire sur les différences entre les évaluations de l'exposition au mancozèbe et au métirame

Le Conseil canadien de l'horticulture a demandé à l'ARLA de souligner les principales différences entre les évaluations des risques alimentaires du mancozèbe et celles du métirame ainsi que d'autres aspects de l'évaluation des risques qui ont donné des résultats différents pour le métirame et le mancozèbe (PRVD 2014-03 et PRVD2013-01, respectivement). Dans le cas des pommes de terre et des carottes, l'application au sol du mancozèbe a été jugée acceptable pour une utilisation continue, mais celle du métirame ne l'a pas été.

Réponse de l'ARLA :

En général, les évaluations de l'exposition professionnelle et de l'exposition après le traitement relatives au mancozèbe et au métirame sont assez semblables. Les deux évaluations ont utilisé des valeurs d'exposition unitaires tirées de la Pesticide Handler Exposure Database, des coefficients de transfert tels qu'ils figurent dans le Science Advisory Council for Exposure Agricultural Transfer Coefficient (révisé le 7 août 2000) (EPA, 2000) et des valeurs normalisées pour le poids corporel, la durée d'exposition et le nombre d'années d'exposition.

La seule différence entre les deux évaluations de l'exposition a été l'utilisation de données propres aux produits chimiques pour l'absorption cutanée et les résidus foliaires à faible adhérence. Pour le mancozèbe, une valeur d'absorption cutanée de 1 % a été utilisée aux fins de l'évaluation des risques; pour le métirame, une valeur de 7 % a été utilisée. L'étude sur les résidus foliaires à faible adhérence utilisée dans l'évaluation des risques d'exposition après le traitement des pommes de terre et des carottes a été menée sur les tomates et ses résultats montraient que la valeur maximale de résidus pour un nombre d'applications allant jusqu'à 14 représentait 41,2 % de la dose d'application, avec une dissipation quotidienne de 8,2 %. L'étude propre à la substance chimique qui a été utilisée pour le métirame était basée sur les pommes et indiquait une valeur maximale de résidus représentant 10 % de la dose d'application, avec une dissipation quotidienne de 2,3 %. Étant donné que l'étude utilisée dans l'évaluation du métirame était considérée comme représentative d'une seule application, on a modélisé l'utilisation d'applications multiples en supposant que les résidus s'additionnaient à chaque application successive. L'extrapolation des données de cette étude aux carottes et aux pommes de terre impliquait une certaine incertitude, car il est possible que la dose d'application, le type de feuillage, l'équipement utilisé pour l'application et la morphologie des cultures ne soient pas représentatifs. Cependant, malgré ces limites, il s'agissait de la seule étude de résidus foliaires à faible adhérence propre à la substance chimique qui était disponible pour le métirame et elle a été considérée comme étant la meilleure source de données disponible à ce moment-là.

L'utilisation de valeurs d'absorption cutanée et de données sur les résidus foliaires à faible adhérence différentes ainsi que les différences dans les critères d'effet toxicologique ont mené à des résultats différents pour le mancozèbe et le métirame dans l'évaluation de l'exposition après application pour les carottes et les pommes de terre.

Dans le cas du métirame, les délais de sécurité nécessaires pour atténuer l'exposition après le traitement (c'est-à-dire 32 à 133 jours selon l'activité) n'ont pas été jugés réalisables sur le plan agronomique et l'abandon de ces utilisations a été proposée dans le document PRVD2014-03. L'évaluation des risques a depuis été révisée, comme l'indique le présent document.

4.3 Examen du profil d'emploi révisé dans l'évaluation de l'exposition après le traitement

Le titulaire a proposé un nouveau profil d'emploi pour toutes les cultures. Pour les produits Polyram DF et Cabrio Plus, la dose maximale d'application du métirame sera de 1,4 kg p.a./ha. Le nouveau nombre d'applications proposé sera de trois applications par année pour toutes les cultures.

Une évaluation de la valeur de la nouvelle dose d'application proposée montre que cette dose d'application est utile pour le producteur.

Réponse de l'ARLA :

L'évaluation de l'exposition après le traitement au métirame a été mise à jour en tenant compte du profil d'emploi révisé proposé par le titulaire (dose d'application maximale de 1,4 kg p.a./ha et un maximum de trois applications par année pour toutes les cultures), des coefficients de transfert révisés et des valeurs par défaut révisées pour le poids corporel et l'espérance de vie. Les mesures d'atténuation nécessaires pour atteindre la ME cible pour les travailleurs après l'application, pour les pommes et les raisins n'étaient toujours pas jugées réalisables du point de vue agronomique, car les délais de sécurité requis pour atténuer l'exposition après le traitement pour certaines activités variaient de 21 à plus de 136 jours. L'allongement des délais de sécurité nécessaires pour atténuer l'exposition après le traitement sur les tomates, les carottes, le céleri, les asperges et les betteraves à sucre peut être réalisable sur le plan agronomique (12 heures à 30 jours selon l'activité). Toutefois, lorsque les évaluations des risques alimentaires et professionnels ont été prises en compte, seule l'utilisation foliaire sur la pomme de terre a été jugée acceptable pour le maintien de l'homologation du métirame.

4.4 Commentaire sur l'absorption cutanée

Le titulaire était d'avis que la valeur d'absorption cutanée utilisée pour l'ETU (45 %) était trop élevée compte tenu du transfert ou de l'absorption qui se produit dans les vergers, ainsi que de l'utilisation des pièces de l'équipement de protection individuelle. Il a été suggéré d'utiliser une valeur d'absorption cutanée de 29 % pour l'ETU, car les résidus liés à la peau ne devraient pas être inclus dans la valeur d'absorption cutanée puisqu'il a été montré dans l'étude sur l'absorption cutanée que l'absorption plafonne au jour 2 et est terminée au jour 7.

Réponse de l'ARLA :

L'évaluation de l'exposition professionnelle et des risques après le traitement effectuée par l'ARLA a tenu compte des risques liés à l'exposition au métirame et à l'ETU. Pour être jugées acceptables, les évaluations des risques du métirame et de l'ETU doivent démontrer que les risques ne sont pas préoccupants. En général, la principale préoccupation dans les évaluations de l'exposition professionnelle était l'exposition au métirame et non à l'ETU. Pour ce qui est de la valeur d'absorption cutanée de l'ETU, les données scientifiques dont dispose l'ARLA appuient une valeur de 45 %.

5.0 Commentaires et réponses concernant l'évaluation de la valeur

L'ARLA a reçu plusieurs commentaires d'intervenants au sujet de la valeur des utilisations du métirame en réponse au Projet de décision de réévaluation PRVD2014-03. Les commentaires ont été pris en considération au moment de préciser les risques et les mesures d'atténuation des risques et dans l'évaluation de la valeur pour identifier les cultures faisant l'objet de préoccupations en matière de lutte antiparasitaire.

5.1 Commentaire concernant la valeur du métirame pour la gestion de la résistance

L'ARLA a reçu plusieurs commentaires de l'Ontario Apple Growers Association, de la Norfolk Fruit Growers Association, du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario, du Conseil québécois de l'horticulture, de Potato Growers of Alberta, de Pommes de terre Nouveau-Brunswick, de Peak of the Market Manitoba, du Conseil canadien de la pomme de terre, de la Saskatchewan Seed Potato Growers Association et du Conseil canadien de l'horticulture sur l'importance du métirame pour la gestion de la résistance. Le métirame est un fongicide inhibiteur multisite pour lequel aucune acquisition de résistance n'a été signalée chez les pathogènes cibles après plus de 30 ans d'utilisation. Compte tenu de cette caractéristique importante, le métirame est un élément clé d'une stratégie de gestion de la résistance lorsqu'il est utilisé en combinaison ou en rotation avec des fongicides à site unique susceptibles d'entraîner une résistance.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA convient que le métirame est important pour la gestion de la résistance dans les programmes de lutte contre les maladies. Cependant, il y a plusieurs autres principes actifs, y compris certains fongicides multisites, qui sont homologués pour la plupart des combinaisons de cultures et d'organismes nuisibles du métirame qui sont annulées. Les producteurs peuvent utiliser ces fongicides en rotation ou en combinaison avec de nouvelles substances chimiques provenant de différents groupes d'action pour la gestion de la résistance.

5.2 Commentaires concernant l'utilisation du métirame sur les pommes de terre en application foliaire

L'ARLA a reçu plusieurs commentaires du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario, du Conseil québécois de l'horticulture, de Potato Growers of Alberta, de Pommes de terre Nouveau-Brunswick, de Peak of the Market Manitoba, du Conseil canadien de la pomme de terre, de la Saskatchewan Seed Potato Growers Association, de la Canadian Aerial Applicators Association et du Conseil canadien de l'horticulture sur la valeur du métirame pour la production de pommes de terre au Canada. Ils ont indiqué que le métirame est essentiel et critique pour la production canadienne de pommes de terre et que l'homologation de ce principe actif et des préparations commerciales connexes pour la lutte contre le mildiou précoce et tardif dans les pommes de terre doit être maintenue. Lorsqu'il est utilisé en rotation ou en mélange en cuve avec d'autres fongicides, le métirame contribue à retarder le développement de populations pathogènes résistantes.

Réponse de l'ARLA :

Afin d'atténuer les risques liés à l'utilisation du métirame, l'ARLA a examiné le profil d'emploi révisé pour les pommes de terre proposé par le titulaire du métirame. De plus, l'ARLA a consulté des spécialistes des interventions sur le terrain de différentes provinces au sujet de l'utilisation du métirame dans les pratiques actuelles de production de pommes de terre. Cette information a été utilisée pour préciser les risques potentiels liés à l'utilisation du métirame en application foliaire sur les pommes de terre et, par conséquent, le maintien de l'homologation des utilisations foliaires au moyen d'un équipement de pulvérisation terrestre et aérienne a été jugé acceptable.

5.3 Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les pommes

L'ARLA a reçu plusieurs commentaires de l'Ontario Apple Growers Association, de la Norfolk Fruit Growers Association, du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario, du Conseil québécois de l'horticulture et du Conseil canadien de l'horticulture au sujet de la valeur du métirame dans la production de pommes. Ceux-ci ont indiqué que le métirame est un outil de lutte antiparasitaire important pour la production de pommes. Il s'agit d'un fongicide efficace et économique qui aide à lutter contre la tavelure du pommier, l'une des maladies les plus graves touchant les pommes. Le métirame joue également un rôle important dans la lutte contre la rouille de la pomme, qui est de plus en plus répandue au Canada, et plus particulièrement en Ontario. L'abandon graduel du métirame aurait des répercussions importantes sur l'industrie pomicole. Il y a peu ou pas de fongicides multisites à la disposition des producteurs pour lutter contre ces maladies et le recours aux nouveaux fongicides à site d'action unique a déjà entraîné des problèmes de résistance documentés.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA reconnaît la valeur du métirame pour la lutte contre la tavelure et la rouille du pommier en Ontario et partout au Canada. L'ARLA a reçu des profils d'emploi révisés pour les pommes de la part du titulaire d'homologation du métirame comme mesure d'atténuation des risques. L'ARLA a également consulté des spécialistes des interventions sur le terrain de différentes provinces au sujet de l'information sur l'utilisation actuelle du métirame et sur son rôle dans la production de pommes. Cette information a été prise en compte dans les évaluations approfondies des risques. Toutefois, les préoccupations relatives aux risques indiquées dans le document PRVD2014-03 demeurent. Par conséquent, l'utilisation du métirame sur les pommes est révoquée.

Un certain nombre de principes actifs de remplacement provenant de divers groupes de mode d'action fongicide, y compris des principes actifs multisites comme le captane, le folpet, le cuivre et le soufre, sont disponibles pour lutter contre la tavelure du pommier. Le fluaziname, un des autres principes actifs à mode d'action unisite, présente un faible risque d'acquisition de résistance pour le pathogène de la tavelure des pommes et est homologué pour prévenir un large éventail de maladies de la pomme. En ce qui concerne la lutte contre la rouille du genévrier et la rouille du cognassier, plusieurs produits de remplacement provenant de différents groupes de mode d'action sont homologués. En général, les pomiculteurs ont accès à plusieurs fongicides pour la lutte contre les maladies et la gestion de la résistance.

L'ARLA reconnaît que certains des nouveaux fongicides à mode d'action unisite utilisés pour prévenir les maladies de la pomme comportent un risque d'acquisition d'une résistance, en particulier chez le pathogène de la tavelure des pommes.

5.4 Commentaires concernant l'utilisation du métirame sur les raisins

L'ARLA a reçu des commentaires du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires Rurales et du Conseil québécois de l'horticulture sur l'importance du métirame pour la lutte contre le nodule noir et le mildiou de raisins. Le métirame est un outil de lutte antiparasitaire important pour la production de raisins. Il s'agit d'un fongicide efficace et économique utilisé pour lutter contre le nodule noir et le mildiou de raisins. Le métirame est l'un des très rares fongicides multisites efficaces contre ces maladies et il est important pour la gestion de la résistance en tant que composante de mélange en cuve ou en rotation avec d'autres fongicides. La pratique habituelle en matière de pulvérisation de vignobles est de s'appuyer sur des produits multisites à large spectre et protecteurs au début de la saison de croissance, avant que les fruits ne se développent. Une fois les fruits présents, l'accent est mis sur les nouveaux produits propres au site jusqu'à ce que les fruits ne soient plus sensibles, soit six semaines après la floraison. Si le métirame ne peut plus être utilisé, les vignobles subiront les effets d'une incidence accrue de la maladie et d'un risque d'acquisition d'une résistance aux fongicides propres au site.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA a consulté des spécialistes des interventions sur le terrain de différentes provinces au sujet de l'utilisation du métirame dans les pratiques actuelles de production de raisins. L'ARLA a également reçu des renseignements révisés sur les habitudes d'utilisation pour le raisin de la part du titulaire du métirame. Nous avons pris en compte ces renseignements dans les évaluations approfondies des risques. Toutefois, les préoccupations relatives aux risques cernées dans le document PRVD2014-03 demeurent. Par conséquent, l'utilisation du métirame sur les raisins est révoquée.

Pour ce qui est des solutions de rechange pour la lutte contre les maladies du raisin, les producteurs ont accès à un certain nombre de principes actifs de remplacement. Plusieurs fongicides multisites, dont le captane, le folpet et le cuivre, sont homologués pour la lutte contre le mildiou. En ce qui concerne la pourriture noire, un certain nombre de principes actifs provenant de différents groupes d'action sont homologués, y compris le captane, le folpet et le cuivre. L'ARLA reconnaît que certains fongicides à site unique ont entraîné l'acquisition d'une certaine résistance au pathogène du mildiou du raisin.

5.5 Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les tomates

L'ARLA a reçu des commentaires du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires Rurales et du Conseil québécois de l'horticulture sur l'importance du métirame pour la lutte contre le mildiou précoce et tardif de la tomate. Le métirame est un outil de lutte antiparasitaire important pour la production de tomates. Il s'agit d'un fongicide efficace et économique utilisé pour lutter contre le mildiou précoce et tardif de la tomate. Le métirame est l'un des très rares fongicides multisites qui sont efficaces contre ces maladies et il s'agit d'un outil important de gestion de la résistance.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA reconnaît la valeur du métirame pour la lutte contre le mildiou de la tomate. L'ARLA a reçu des profils d'emploi révisés pour les tomates de la part du titulaire d'homologation du métirame comme mesure d'atténuation des risques. Nous avons pris en compte ces renseignements dans les évaluations approfondies des risques. Toutefois, les préoccupations relatives aux risques indiquées dans le document PRVD2014-03 demeurent. Par conséquent, l'utilisation du métirame sur les tomates est révoquée.

Plusieurs autres principes actifs, y compris des fongicides multisites, sont homologués pour lutter contre le mildiou précoce et tardif de la tomate. Les producteurs peuvent utiliser ces fongicides pour lutter contre ces maladies de la tomate, et en rotation dans le cadre de leur programme de gestion de la résistance du mildiou.

5.6 Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les carottes et le céleri

L'ARLA a reçu des commentaires du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario et du Conseil québécois de l'horticulture au sujet de l'utilisation du métirame comme traitement pour prévenir la brûlure hâtive et le mildiou des carottes et du céleri. À l'heure actuelle, le métirame n'est pas très utilisé en Ontario ou au Québec pour la production de carottes et de céleri. Par conséquent, la perte du métirame devrait avoir une incidence minimale sur la lutte contre les maladies qui affectent ces cultures en Ontario.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA a également reçu des profils d'emploi révisés pour les carottes et le céleri de la part du titulaire d'homologation du métirame comme mesure d'atténuation des risques. Nous avons pris en compte ces renseignements dans les évaluations approfondies des risques. Toutefois, les préoccupations relatives aux risques indiquées dans le document PRVD2014-03 demeurent. Par conséquent, l'utilisation du métirame sur les carottes et le céleri est révoquée.

En ce qui concerne l'utilisation sur la carotte, plusieurs autres principes actifs provenant de différents groupes de mode d'action, dont le chlorothalonil, un fongicide multisite, sont homologués pour lutter contre la brûlure alternarienne et la tache cercosporéenne. Pour prévenir la brûlure hâtive et le mildiou sur le céleri, plusieurs autres principes actifs fongicides provenant de différents groupes de mode d'action, y compris le chlorothalonil, le folpet et le cuivre, sont actuellement homologués. Les producteurs de carottes et de céleri peuvent utiliser ces fongicides pour la lutte contre le mildiou et en rotation dans le cadre de leurs programmes de gestion de la résistance.

5.7 Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les betteraves à sucre

L'ARLA a reçu des commentaires du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario concernant l'importance du métirame pour la lutte contre la tache cercosporéenne sur les betteraves à sucre. Le métirame est un outil de lutte antiparasitaire important dans la production de betteraves à sucre en Ontario. Il s'agit d'un fongicide efficace et économique utilisé pour gérer la tache cercosporéenne dans les cultures de betteraves à sucre. Le métirame est l'un des très rares fongicides multisites efficaces contre cette maladie et il s'agit d'un outil essentiel de gestion de la résistance. La gestion de la résistance est une préoccupation cruciale pour l'industrie de la betterave à sucre en Amérique du Nord, car la tache

cercosporéenne a des antécédents bien documentés de développement d'une résistance. La perte du métirame pourrait sérieusement mettre en péril l'industrie de la betterave à sucre de l'Ontario et mener au développement de souches résistantes, ce qui pourrait avoir une incidence sur l'ensemble du secteur nord-américain de la betterave à sucre.

Réponse de l'ARLA :

L'ARLA reconnaît la valeur du métirame pour la lutte contre la tache cercosporéenne sur les betteraves à sucre et son importance pour la gestion de la résistance. Le titulaire d'homologation du métirame a également présenté à l'ARLA des profils d'emploi révisés pour les betteraves à sucre comme mesure d'atténuation des risques. Nous avons pris en compte ces renseignements dans les évaluations approfondies des risques. Toutefois, les préoccupations relatives aux risques cernées dans le document PRVD2014-03 demeurent. Par conséquent, l'utilisation du métirame sur les betteraves à sucre est révoquée.

Plusieurs principes actifs de remplacement provenant de différents groupes de modes d'action sont actuellement homologués pour une utilisation sur les betteraves à sucre. Les producteurs peuvent utiliser ces fongicides pour la lutte contre la tache cercosporéenne et en rotation dans le cadre de leurs programmes de gestion de la résistance.

5.8 Commentaire concernant l'utilisation du métirame sur les asperges

L'ARLA a reçu des commentaires du Conseil québécois de l'horticulture concernant l'utilisation du métirame pour la lutte contre la rouille de l'asperge. Bien que le métirame ne soit pas utilisé fréquemment dans la production d'asperges au Québec, certains producteurs utilisent ce fongicide en rotation avec d'autres fongicides homologués pour la lutte contre la rouille. La rouille est une maladie importante qui affecte le feuillage des asperges. La maladie affecte la vigueur des asperges, ce qui entraîne une réduction de la récolte l'année suivante. Les producteurs d'asperges aimeraient conserver cet outil pour une meilleure lutte contre la rouille et pour empêcher l'acquisition d'une résistance.

Réponse de l'ARLA :

Le titulaire d'homologation du métirame a présenté à l'ARLA des profils d'emploi révisés pour l'asperge comme mesure d'atténuation des risques. Nous avons pris en compte ces renseignements dans les évaluations approfondies des risques. Toutefois, les préoccupations relatives aux risques cernées dans le document PRVD2014-03 demeurent. Par conséquent, l'utilisation du métirame sur les asperges est révoquée.

À l'heure actuelle, plusieurs autres principes actifs provenant de différents groupes de mode d'action, y compris le chlorothalonil, un autre fongicide multisite, sont homologués pour la lutte contre la rouille de l'asperge. Les producteurs peuvent utiliser ces fongicides pour la lutte contre la rouille et en rotation dans le cadre de leurs programmes de gestion de la résistance.

Annexe III Modifications à l'étiquette des préparations commerciales contenant du métirame

Les modifications à l'étiquette ci-dessous n'incluent pas toutes les exigences en matière d'étiquetage qui s'appliquent aux différentes préparations commerciales, comme les énoncés sur les premiers soins, le mode d'élimination du produit, les mises en garde et l'équipement de protection supplémentaire. Les renseignements qui figurent sur l'étiquette des produits actuellement homologués ne doivent pas être enlevés, à moins qu'ils ne contredisent les énoncés qui suivent.

Utilisations révoquées :

Les instructions relatives au mode d'emploi des cultures qui ne sont plus appuyées (toutes les cultures/utilisations sauf l'application foliaire sur les pommes de terre) doivent être retirées de l'étiquette.

Aire d'affichage principale :

Les mots indicateurs « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette du fongicide Polyram DF, granulé à disperser dans l'eau (numéro d'homologation 20087).

L'énoncé suivant doit être ajouté à l'aire d'affichage principale de tous les produits à usage commercial :

« POUR UTILISATION EN APPLICATION FOLIAIRE SUR LES POMMES DE TERRE SEULEMENT. »

Mode d'emploi :

Les renseignements suivants sont exigés sous la rubrique **MODE D'EMPLOI** des étiquettes de toutes les préparations commerciales :

« Un maximum de 3 applications par année est permis sur les pommes de terre, à une dose d'application maximale de 1,40 kg p.a./ha, avec des intervalles d'application de 7 jours et un délai d'attente avant la récolte de 14 jours, en pulvérisation aérienne ou au sol uniquement. »

« L'application saisonnière totale combinée de mancozèbe et de métirame ne peut pas dépasser 10 applications par année, dont au maximum 3 applications de métirame. »

Les énoncés suivants sont exigés sous la rubrique **MODE D'EMPLOI** des étiquettes pour les deux préparations commerciales, le fongicide Polyram DF, granulé à disperser dans l'eau (numéro d'homologation 20087) et Cabrio Plus (numéro d'homologation 30395). À ajouter sous la rubrique **MODE D'EMPLOI** après la section **MÉLANGE** :

« Comme ce produit n'est pas homologué pour la lutte contre les organismes nuisibles dans les habitats aquatiques, **NE PAS** l'utiliser à cette fin.

NE PAS contaminer les sources d'approvisionnement en eau potable ou en eau d'irrigation ni les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets. »

Application au moyen d'un pulvérisateur agricole : **NE PAS** appliquer par calme plat ni quand les vents soufflent en rafales. **NE PAS** appliquer en gouttelettes de pulvérisation de taille inférieure au calibre moyen selon la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE S572.1). La rampe de pulvérisation doit être à une hauteur de 60 cm ou moins au-dessus de la culture ou du sol.

Pulvérisation aérienne : **NE PAS** appliquer par calme plat ni quand les vents soufflent en rafales. **NE PAS** appliquer lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h à une altitude correspondant à la hauteur de vol au-dessus du site d'application. **NE PAS** appliquer en gouttelettes de pulvérisation de taille inférieure au calibre moyen selon la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE S572.1). Afin de réduire la dérive causée par les turbulences en bout d'ailes, les buses **NE DOIVENT PAS** être distribuées sur plus de 65 % de l'envergure des ailes ou du rotor.

Zones tampons :

AUCUNE zone tampon **N'EST REQUISE** lors des traitements localisés effectués à l'aide d'un équipement manuel.

Il est nécessaire que les zones tampons précisées dans le tableau ci-dessous séparent le point d'application directe du produit et la lisière de l'habitat sensible le plus proche, dans la direction du vent, qu'il s'agisse d'un habitat terrestre (comme les prairies, les terres boisées, les brise-vent, les terres à bois, les haies, les pâturages, les zones riveraines et les terres arbustives), d'un habitat d'eau douce (comme les lacs, les rivières, les bourbiers, les étangs, les fondrières des Prairies, les criques, les marais, les ruisseaux, les réservoirs et les milieux humides) ou d'un habitat estuarien ou habitat marin.

Méthode d'application	Culture		Zones tampons (mètres) requises pour la protection des :				
			habitats d'eau douce d'une profondeur de :		habitats estuariens ou marins d'une profondeur de :		habitats terrestres
			moins de 1 m	plus de 1 m	moins de 1 m	plus de 1 m	
Pulvérisation agricole	Pomme de terre		5	3	2	1	1
Pulvérisation aérienne	Pomme de terre	Voilure fixe	450	60	40	15	55
		Voilure tournante	225	45	30	10	45

Pour les mélanges en cuve, consulter les étiquettes des autres produits du mélange et se conformer à la plus grande des zones tampons prescrites (la plus restrictive) pour les produits utilisés dans le mélange en cuve et appliquer au moyen de la catégorie de gouttelettes la plus grossière (selon l'ASAE) indiquée sur les étiquettes des produits entrant dans le mélange.

Il est possible de modifier les zones tampons associées à ce produit selon les conditions météorologiques et la configuration de l'équipement de pulvérisation en utilisant le calculateur de zone tampon sur le site Web de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire.

L'énoncé suivant est exigé sous la rubrique **ENTREPOSAGE** des étiquettes des deux préparations commerciales, le fongicide Polyram DF, granulé à disperser dans l'eau (numéro d'homologation 20087) et Cabrio Plus (numéro d'homologation 30395) :

« Afin de prévenir toute contamination, entreposer ce produit à l'écart des aliments destinés à la consommation humaine ou animale. »

Mises en garde concernant l'utilisation :

Les mots « Sensibilisant cutané potentiel » sont requis.

Il est possible que des personnes soient exposées accidentellement au produit en raison de la dérive de pulvérisation qui suit l'application du pesticide. Afin de faire la promotion des meilleures pratiques de gestion et de réduire au minimum l'exposition humaine résultant de la dérive de pulvérisation ou de résidus de pulvérisation, les étiquettes devront porter l'énoncé suivant :

« Appliquer seulement lorsque le risque de dérive vers les sites non ciblés où se trouvent des habitations ou des sites non ciblés où se déroulent des activités humaines (maisons, chalets, écoles et aires récréatives) est minime. Tenir compte de la vitesse du vent, de la direction du vent, des inversions de température, de l'équipement d'application et des réglages du pulvérisateur. »

Mesures techniques de protection et équipement de protection individuelle

Tous les produits actuellement désignés comme étant des granulés hydrodispersibles (à disperser dans l'eau) doivent être présentés dans un emballage hydrosoluble. Le titulaire est également tenu de préciser le mode d'emploi et les mises en garde à prendre sur les étiquettes des préparations commerciales offertes dans un emballage hydrosoluble.

Des énoncés doivent être modifiés (ou ajoutés) de manière à ajouter les directives suivantes sur les étiquettes appropriées afin d'atténuer le risque d'exposition au métirame :

« Porter une combinaison par-dessus un pantalon long et un vêtement à manches longues, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures pendant le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et la réparation. Il n'est pas nécessaire de porter des gants pendant l'application en cabine fermée ou dans la cabine de pilotage. Le port d'un pantalon long et d'un vêtement à manches longues est requis pour les pulvérisations aériennes. »

« Lors de l'application au moyen d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte, les préposés à l'application doivent porter un appareil de protection respiratoire muni d'une cartouche d'élimination des vapeurs organiques approuvée par le NIOSH avec un préfiltre approuvé pour les pesticides OU un respirateur muni d'une cartouche anti-vapeurs organiques approuvée par le NIOSH pour les pesticides OU utiliser un tracteur à cabine fermée qui offre une protection respiratoire (comme un système de filtrage de poussière/brouillard et/ou un système de purification de vapeur/gaz) pour l'application au moyen d'une rampe de pulvérisation. »

Délais de sécurité :

Des énoncés doivent être modifiés (ou ajoutés) de manière à ajouter les directives suivantes sur les étiquettes appropriées en vue d'atténuer le risque d'exposition au métirame :

« NE PAS pénétrer dans les sites traités pendant les délais de sécurité de 30 jours après le traitement pour l'irrigation manuelle; 5 jours après le traitement pour l'épuration des semis et 12 heures après le traitement pour toutes les autres activités. »

Les énoncés normalisés suivants sont exigés sur les étiquettes des deux préparations commerciales, le fongicide Polyram DF, granulé à disperser dans l'eau (numéro d'homologation 20087) et Cabrio Plus (numéro d'homologation 30395), à la rubrique **RISQUES ENVIRONNEMENTAUX** :

- TOXIQUE pour les organismes aquatiques. Respecter les zones tampons indiquées à la rubrique MODE D'EMPLOI.
- TOXIQUE pour les petits mammifères sauvages.
- TOXIQUE pour les oiseaux.

- TOXIQUE pour certains insectes utiles. Limiter le plus possible la dérive de pulvérisation afin de réduire les effets nocifs sur les insectes utiles dans les habitats situés à proximité du secteur traité, comme les haies ou les terrains boisés.
- Afin de réduire le risque de contamination des habitats aquatiques par le ruissellement en provenance des sites traités, éviter d'appliquer ce produit sur des pentes modérées ou abruptes et sur des sols compactés ou argileux.
- Éviter d'appliquer ce produit lorsque de fortes pluies sont prévues.
- Le risque de contamination des habitats aquatiques par le ruissellement peut être réduit par l'aménagement d'une bande de végétation entre le site traité et le plan d'eau.
- Ce produit possède des propriétés et des caractéristiques associées aux produits chimiques détectés dans les eaux souterraines. L'utilisation de produits contenant du métirame (fongicide Polyram DF, granulé à disperser dans l'eau [numéro d'homologation 20087] et Cabrio Plus [numéro d'homologation 30395]) dans les sites où les sols sont perméables, particulièrement lorsque la nappe phréatique est peu profonde, peut entraîner la contamination des eaux souterraines.

Ajouter sous la rubrique MISES EN GARDE ENVIRONNEMENTALES :

« Ce produit est TOXIQUE pour les organismes aquatiques et les plantes terrestres non ciblées. Respecter les zones tampons indiquées à la rubrique MODE D'EMPLOI. »

Annexe IV Évaluation toxicologique révisée

Tableau 1a Résumé des études supplémentaires sur la toxicité du métirame présentées en réponse au PRVD2014-03

Type d'étude, animal et numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur 2 générations Rats Wistar Numéro de l'ARLA 2458356	Toxicité pour les parents DMENO = 9 mg/kg p.c./j (mâles) DSENO = 9 mg/kg p.c./j (femelles) ≥ 9 mg/kg p.c./j : $\uparrow$ hypertrophie/hyperplasie folliculaire de la thyroïde génération F_0/F_1, $\uparrow$ réticulocytes F_1 (mâles). ≥ 31 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ poids corporel pour F_0, F_1, $\downarrow$ prise de p.c. (mâles/femelles); $\downarrow$ taux T_4 F_0 et F_1, $\uparrow$ TSH (F_0) (mâles); $\downarrow$ c.a. pendant la période précédant l'accouplement (F_0, F_1). $\uparrow$ hypertrophie/hyperplasie folliculaire de la thyroïde génération F_0/F_1 (femelles). 92 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ c.a., $\uparrow$ poids de la thyroïde (F_0/F_1), $\uparrow$ poids du foie (F_0/F_1) (mâles/femelles); $\uparrow$ concentrations protéines totales, globulines (F_1) et cholestérol (F_0/F_1), $\uparrow$ poids relatif de la prostate et des testicules F_1, $\uparrow$ adénome unilatéral des cellules folliculaires dans la glande thyroïde d'un sujet, $\uparrow$ poids absolu des surrénales (F_1) changement graisseux dans les surrénales, $\uparrow$ nécrose multifocale du foie, dégénérescence tubulaire du testicule gauche F_1 (mâles); $\downarrow$ réticulocytes F_0 (femelles). Toxicité pour la reproduction DSENO : 31 mg/kg p.c./j (mâles) DSENO : 92 mg/kg p.c./j (femelles) 92 mg/kg p.c./j : $\uparrow$ spermatozoïdes anormaux F_1 (mâles); Aucun autre effet lié au traitement n'a été observé relativement aux paramètres de reproduction (longueur et périodicité du cycle œstral, nombre de spermatozoïdes testiculaires ou de spermatozoïdes motiles dans l'épididyme). De plus, aucun effet lié au traitement n'a été observé dans les paramètres de la performance de reproduction (indice d'accouplement, indice de fécondité, indice de gestation, intervalle de gestation [jours], indice de naissances vivantes). Toxicité pour la progéniture DSENO : 31 mg/kg p.c./j DMENO : 92 mg/kg p.c./j ≥ 31 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ poids du thymus F_1/F_2, (mâles/femelles). 92 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ p.c. des ratons pendant la lactation F_1/F_2, $\downarrow$ prise de p.c. des petits pendant JPN 1 à 4 F_1, JPN 14 à 21 F_1 et F_2, JPN 4 à 21 F_2 après la naissance, $\downarrow$ poids du cerveau (mâles/femelles) F_1 JPN 21, $\downarrow$ niveaux T_4 et niveau TSH F_2 (JPN 21), F_1 JPN 4 (mâles/femelles) Pas de sensibilité des jeunes

Type d'étude, animal et numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Exposition aiguë par gavage Études de neurotoxicité Rats Wistar Numéro de l'ARLA 2458357	DSENO = 500 mg/kg p.c./j 2 000 mg/kg p.c./j ↓ prise de p.c. (mâles/femelles) Aucun signe de neurotoxicité

Tableau 1b Résumé des études supplémentaires sur la toxicité de l'ETU présentées en réponse au PRVD2014-03

Type d'étude, animal et numéro de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude de toxicité pour le développement par gavage Étude principale Lapins NZW exempts d'organismes pathogènes spécifiques Numéro de l'ARLA 2039432	DSENO maternelle : 5 mg/kg p.c./j DSENO pour le développement : 5 mg/kg p.c./j Toxicité maternelle ≥ 5 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↑ poids de la thyroïde ≥ 15 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. (JG 7 à 29), ↓ c.a. (JG 7 à 29), thyroïde foncée, ↑ résorptions précoces et tardives, ↑ pertes post-implantatoires Toxicité pour le développement 15 mg/kg p.c./j ↓ poids moyen du fœtus, ↑ résorptions précoces, ↑ résorptions tardives, ↑ pertes post-implantatoires 50 mg/kg p.c./j ↑ têtes bombées Pas de sensibilité des jeunes
Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération par le régime alimentaire (EETRUG) Rats CrI:CD(SD) Numéro de l'ARLA 2055156	Supplémentaire : étude de détermination des doses Dose constante en mg/kg p.c./j Données toxicocinétiques recueillies sur les mères et les petits ≥ 2 mg/kg p.c./j : hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires très légère à modérée; ↓ p.c., ↓ prise de p.c. (gestation des mères) (femelles); ↓ niveaux de T ₃ et T ₄ , et ↑ niveaux de TSH (mâles) 10 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. avant l'accouplement (mâles/femelles); ↑ poids de la thyroïde (mâles); ↓ niveau de T ₄ et ↑ niveaux de TSH (femelles) Des échantillons de plasma provenant des mères JG 20, des mères et petits au JL 4, des mères et ratons au JL 21 et des mâles adultes ont montré des concentrations d'ETU proportionnelles à la dose, ce qui indique une toxicocinétique linéaire à toutes les doses dans tous les groupes d'âge. Il n'y avait pas de différences liées au sexe ou à la lactation dans la cinétique de l'ETU. La concentration plasmatique d'ETU chez les petits était d'environ 22 % de la concentration plasmatique de la mère au JL 4, et de 65 % de la concentration plasmatique de la mère au JL 21. Les effets sur la thyroïde observés et la diminution de 12 % du poids corporel au cours de la période de gestation suggèrent qu'une dose de 10 mg/kg/j était suffisamment élevée pour l'EETRUG.

Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération par le régime alimentaire (EETRUG) Rat Crl:CD(SD) Numéro de l'ARLA 2313478	DMENO pour les parents = 0,2 mg/kg p.c./j (mâles) DSENO pour les parents = 0,2 mg/kg p.c./j (femelles) DMENO pour les parents = 2 mg/kg p.c./j (femelles) Dose constante en mg/kg p.c./j Toxicité pour les parents $\geq 0,2$ mg/kg p.c./j : ↓ poids absolu et relatif de la thyroïde (mâles/femelles); ↑ hypertrophie des cellules individuelles dans le lobe antérieur de l'hypophyse, ↑ hypertrophie diffuse des cellules folliculaires thyroïdiennes (mâles); ↓ prise p.c. avant l'accouplement et au JL 1 à 4, ↓ nombre de GR (marginale) (femelles). ≥ 2 mg/kg p.c./j : ↓ poids absolu et relatif du thymus, ↑ hypertrophie/hyperplasie diffuse des cellules folliculaires de la thyroïde, ↓ concentrations sériques de T₄ et ↑ des niveaux de TSH sérique; ↑ créatinine, ↑ réticulocytes, ↑ cholestérol total (mâles); ↑ réticulocytes (femelles). 10 mg/kg p.c./j : ↑ poids absolu et relatif de la thyroïde, ↑ hyperplasie de la glande thyroïde : un cas d'adénome et un autre cas d'hyperplasie nodulaire; ↓ p.c. avant l'accouplement : ↓ prise p.c., ↓ c.a., ↓ ALT, ↓ poids absolu du cœur, des reins, des surrénales et de l'épididyme, ↑ vacuolisation des hépatocytes (changements gras) (mâles); avant l'accouplement : ↓ p.c., ↓ c.a., gestation : ↓ prise de p.c. JG 1 à 7, lactation : ↓ p.c., ↓ c.a. (JL 4 à 8), ↑ poids relatif de l'hypophyse et du foie, ↓ poids du cerveau, ↑ poids relatif de l'utérus (femelles). Toxicité pour la reproduction Aucun effet significatif sur les indices de reproduction, y compris les indices d'accouplement, de conception, de fécondité et de gestation des mâles et des femelles, ou sur le pourcentage de pertes post-implantatoires. Aucun effet significatif sur le temps de l'accouplement ou la durée de la gestation, ou sur la durée moyenne du cycle oestral.
	Progéniture : Animaux F₁ jusqu'au JPN 21 DSENO = 0,2 mg/kg p.c./j (toxicité thyroïdienne) ≥ 2 mg/kg p.c./j : ↓ niveau sérique T₄ et TSH au JPN 22, ↑ très légère hypertrophie diffuse des cellules folliculaires de la thyroïde 10 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. (JPN 14) et (JPN 21), ↓ niveau sérique T₄ et TSH 4 jours après la naissance, ↑ poids absolu et relatif de la thyroïde, hyperplasie diffuse très légère des cellules folliculaires et hypertrophie légère de la thyroïde; ↓ poids absolu et relatif du thymus (femelles). Aucun effet sur le nombre de naissances vivantes/portées, la taille des portées ou l'indice de survie aux JL 1, 4, 7, 14 ou 21. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur la rétention des mamelons et la distance anogénitale chez les femelles/mâles
	<u>Cohortes 1A et 1B = Toxicité systémique et thyroïdienne</u> DMENO = 0,2 mg/kg p.c./j (mâles) DSENO = 0,2 mg/kg p.c./j (femelles) $\geq 0,2$ mg/kg p.c./j : AST, ALT (mâle/femelle); ↑ concentration sérique TSH; ↓ poids de la thyroïde dans les deux cohortes, ↑ hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, ↑ hypertrophie lobe antérieur de l'hypophyse (mâles).

	≥ 2 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ T_4 sérique, $\downarrow$ thymus dans les deux cohortes; $\downarrow$ poids absolu de l'épididyme cohortes 1A/1B, $\uparrow$ hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde (mâles). 10 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ p.c./prise de p.c. pour les deux cohortes, $\uparrow$ concentration de cholestérol $\downarrow$ réticulocytes, $\downarrow$ poids absolu et relatif du rein; $\downarrow$ poids du cerveau cohorte 1A, $\uparrow$ poids relatif du foie cohorte 1A, $\downarrow$ prostate, et épидидymes cohortes 1A/1B, $\uparrow$ proportion de spermatozoïdes anormaux, $\uparrow$ atrophie du thymus (mâles); $\uparrow$ follicules ovariens (petits, en croissance, et total) (femelles).
	<u>Cohortes 1A et 1B – Toxicité pour la reproduction, toxicité systémique et thyroïdienne</u> DSENO = 2 mg/kg p.c./j DMENO = 10 mg/kg p.c./j Augmentation de 10 % de la proportion de spermatozoïdes anormaux par rapport aux animaux témoins (mâles). Augmentation du nombre de follicules sans diminution significative du corps jaune (femelles).
	<u>Cohorte 2A et 2B - Neurotoxicité développementale</u> DSENO = 2 mg/kg p.c./j ≥ 2 mg/kg p.c./j : hypertrophie du lobe antérieur de l'hypophyse (mâles) 10 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ taille globale du cerveau, $\downarrow$ accoutumance au TSA, $\downarrow$ poids du cerveau; $\downarrow$ p. c./prise de p. c. (JPN 21 à 77), $\downarrow$ c.a., (mâles). Cette étude de neurotoxicité a été considérée comme une étude préliminaire
Étude de neurotoxicité pour le développement par gavage Propylthiouracile (PTU) Gavage JG 7 au JPN 17 Rats Wistar PTU (0, 0,8, 1,6 ou 2,4 mg/kg/j) du JG 7 au JPN 17 Marta Axelstad et coll., 2008 Numéro de l'ARLA 2849973	Supplémentaire Étude menée pour établir la relation entre l'hypothyroxinémie transitoire au cours du développement et les changements comportementaux et fonctionnels à long terme. L'exposition au PTU a entraîné une diminution des niveaux d'activité motrice au JPN 14 et une augmentation au JPN 23 et à l'âge adulte (dans les deux groupes ayant reçu la dose la plus élevée). Chez la progéniture adulte, l'apprentissage et la mémoire étaient altérés dans le labyrinthe à bras radial (dans les deux groupes ayant reçu la dose la plus élevée), et la fonction auditive était altérée (groupe ayant reçu la dose la plus élevée). Ces résultats présentaient une forte corrélation avec la réduction de T_4 pendant le développement. Cela appuie l'hypothèse selon laquelle la diminution de T_4 peut être un prédicteur pertinent de la neurotoxicité pour le développement à long terme. DSENO (comportement) = 0,8 mg/kg p.c./j <u>Toxicité maternelle</u> $\geq 1,6$ mg/kg p.c./j : $\downarrow$ niveaux T_4 (JG 16), $\uparrow$ poids de la thyroïde, $\uparrow$ hyperplasie marquée de la thyroïde (femelles) $\geq 2,4$ mg/kg p.c./j : $\downarrow$ prise de p.c. (JPN 1 à 17) (femelles) Aucun effet n'a été observé sur le poids corporel, la durée de la gestation, les pertes post-implantatoires et la taille des portées. <u>Toxicité pour le développement</u> $\geq 0,8$ mg/kg p.c./j : $\downarrow$ niveaux T_4 (JPN 16), $\uparrow$ poids de la thyroïde (JPN 16 et 27).

	↑ incidence et gravité des changements histopathologiques de la thyroïde (JPN 16 et JPN 64) ≥ 1,6 mg/kg p.c./j : ↑ incidence et gravité des changements histopathologiques de la thyroïde (JPN 27), ↑ activité motrice totale au JPN 64; ↓ p.c. (JPN 23 à 27), ↑ erreur dans le labyrinthe à bras radial (mâles); ↓ prise de p.c. (JPN 23 à 27) (femelles) ≥ 2,4 mg/kg p.c./j : nombre d'activités motrices totales au JPN 14, 17 et 23, ↓ p.c. (JPN 23 à 27), ↑ des seuils de réponse du tronc cérébral aux stimuli auditifs de 12 à 15 dB, ↓ produits de distorsion cubique à F₂ = 4 kHz par 12 à 13 dB, ↑ activité motrice totale au JPN 64, labyrinthe à bras radial : ↑ erreurs chez les animaux exposés à des doses moyennes et élevées présentant une très bonne corrélation avec les niveaux de T₄ pendant le développement (JPN 16) et les niveaux de T₄ chez la mère (JG 17). La réponse auditive à forte dose correspondait également bien au niveau de T₄ (JG 17 et JPN 16).
Évaluation des effets sur le développement chez les rats de l'hypothyroïdie découlant de l'exposition à des agents antithyroïdiens in utero et par le lait maternel. PTU (0,39, 1,54 mg/kg p.c.) JG 10 à 20 et (0,67, 2,2 mg/kg p.c./j) JPN 1 à 20 Makoto Shibutani, Gye-Hyeong et coll., 2009 (publié) Numéro de l'ARLA 2849980	L'objectif de cette étude était de clarifier les effets de l'hypothyroïdie sur le développement et d'établir un système de détection du retard de développement cérébral qui en résulte. Des rates gravides ont reçu des thyrotoxines, soit du PTU ou du méthimazole. Les petits ont été traités jusqu'à l'âge de 11 semaines. Le PTU et le méthimazole ont causé des effets évidents liés à l'hypothyroïdie chez les mères (augmentation du poids relatif de la thyroïde et hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde). Le retard de croissance de la progéniture a duré jusqu'à l'âge adulte, les mâles étant plus touchés que les femelles. À la fin de l'étude, l'exposition aux thyrotoxines a causé une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes liées à l'hypothyroïdie chez les descendants adultes. En outre, une mauvaise migration des neurones pyramidaux de l'hippocampe CA1 et une réduction de la surface du corps calleux et des oligodendrocytes dans le cortex cérébral profond, reflétant un développement oligodendrogial altéré, ont été observées chez les descendants adultes.
Étude sur l'immunotoxicité alimentaire Rat Crl:CD(SD) Numéro de l'ARLA 2363857	DSENO = non déterminée DMENO = 1 mg/kg p.c./j ≥ 1 mg/kg p.c./j : ↓ niveau sérique T₄ ≥ 4 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ c.a., ↓ poids du thymus 19 mg/kg p.c./j : ↓ poids de la rate, ↑ poids de la thyroïde, ↑ concentration sérique de TSH, hypertrophie/hyperplasie folliculaire modérée à sévère chez tous les mâles, hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire minimale à légère, modifications diffuses des tissus adipeux du foie Il n'y a eu aucun effet sur la formation d'anticorps anti-hématies de mouton.

Annexe V Mises à jour des valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation des risques

Tableau 1a Valeurs toxicologiques de référence révisées du métirame

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet (mg/kg p.c./j)	FEG ¹ ou ME cible
Dose aiguë de référence Femmes de 13 à 49 ans	Rat, toxicité pour le développement	DSENO = 80 mg/kg p.c./j Pertes post-implantatoires	300
	DARf (femmes de 13 à 49 ans) = 0,27 mg/kg p.c.		
Dose aiguë de référence Population générale (sauf les femmes de 13 à 49 ans)	Étude de neurotoxicité aiguë	DSENO = 500 mg/kg p.c. Diminution du poids corporel	100
	DARf = 5 mg/kg p.c.		
Chronique, par le régime alimentaire	Étude de toxicité d'un an chez le chien	DSENO = 2,5 mg/kg p.c./j Effets sur la thyroïde et les hormones thyroïdiennes	100
	DJA = 0,03 mg/kg p.c./j		
Exposition à court et à moyen terme par voie cutanée	Milieu professionnel		
	Étude de neurotoxicité de 90 jours chez le rat	DSENO = 6,7 mg/kg p.c./j Effets neuromusculaires	300
Exposition à court et à moyen terme par inhalation	Milieu professionnel		
	Étude de toxicité par inhalation de 90 jours chez le rat	DSENO = 0,5 mg/kg p.c./j Diminution du poids corporel	300
Risque de cancer	ERU = 0,0601 (mg/kg p.c./j) ⁻¹ D'après les tumeurs du foie observées dans une étude combinée de toxicité chronique/cancérogénicité/toxicité pour la reproduction réalisée avec de l'ETU.		

¹ Le facteur d'évaluation global (FEG) renvoie à la somme de la marge de sécurité et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins de l'évaluation des risques alimentaires. La marge d'exposition (ME) désigne la ME cible pour les évaluations des risques en milieu professionnel.

² Le choix d'une DSENO et une DMENO orales a imposé l'application d'un facteur d'absorption cutané de 7 % pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

³ Puisqu'une DSENO et une DMENO orales ont été sélectionnées, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Tableau 1b ETU : Valeurs de référence toxicologiques révisées

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ¹ ou ME cible
Dose aiguë de référence, femmes de 13 à 49 ans	Développement Rats	DSENO = 5 mg/kg p.c./j Malformations en l'absence de toxicité maternelle	1 000
	DARf (femmes de 13 à 49 ans) = 0,005 mg/kg p.c.		
Chronique, par le régime alimentaire	EETRUG	DMENO = 0,2 mg/kg p.c./j Hypertrophie de la thyroïde et de l'hypophyse chez les parents	300
	DJA = 0,0007 mg/kg p.c./j		
Exposition à court et à moyen terme par voie cutanée ² et par inhalation ³	Milieu professionnel		
	Développement Rats	DSENO = 5 mg/kg p.c./j Malformations en l'absence de toxicité maternelle	1 000
À court terme, toutes les populations	Global		
	EETRUG	DSENO = 0,2 mg/kg p.c./j Effets thyroïdiens chez les petits au JPN 21	100
Risque de cancer	ERU = 0,0601 (mg/kg p.c./j) ⁻¹ D'après les tumeurs du foie observées dans une étude combinée de toxicité chronique/cancérogénicité/toxicité pour la reproduction		

¹Le FEG (facteur d'évaluation global) renvoie à la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins de l'évaluation des risques alimentaires; la ME renvoie à la ME cible aux fins de l'évaluation de l'exposition professionnelle.

²Le choix d'une DSENO et une DMENO orales a imposé l'application d'un facteur d'absorption cutané de 45 % pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

³Puisqu'une DSENO et une DMENO orales ont été sélectionnées, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Annexe VI Estimations révisées de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

Tableau 1 Résumé du risque de cancer découlant de l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire

Scénario d'exposition	Risque de cancer		Remarques
	PRVD2014-03	Estimation révisée	
Eau potable seulement	$3,7 \times 10^{-6}$ CPE ¹ = 2,9 ppb	$0,69 \times 10^{-6}$ CPE ¹ = 0,57 ppb	La CPE¹ de 0,57 ppb a été tirée de l'enquête nationale de surveillance de l'eau potable réalisée par le Groupe de travail américain sur les EBDC et l'ETU en 2002 et 2003. Les résidus d'ETU peuvent provenir à la fois du mancozèbe et du métirame.
Aliments seulement	9×10^{-6}	$3,2 \times 10^{-6}$	- Les utilisations domestiques des fongicides de type EBDC qui ont été révoquées en raison de risques professionnels préoccupants qui ne pouvaient être atténués davantage n'ont pas été incluses dans l'évaluation des risques alimentaires. Il s'agissait de pommes et de raisins pour le métirame. - La CPE¹ de 0,57 ppb a été tirée de l'enquête nationale de surveillance de l'eau potable réalisée par le Groupe de travail américain sur les EBDC et l'ETU en 2002 et 2003. Les résidus d'ETU peuvent provenir à la fois du mancozèbe et du métirame.
Aliments et eau potable	12×10^{-6}	$3,9 \times 10^{-6}$	
Pommes de terre seulement ²	Sans objet	$0,28 \times 10^{-6}$	- Seuls les produits de pommes de terre canadiens et importés ont été inclus dans l'évaluation des risques alimentaires. On a supposé que les résidus dans tous les autres aliments étaient nuls. - La CPE¹ de 0,57 ppb a été tirée de l'enquête nationale de surveillance de l'eau potable réalisée par le Groupe de travail américain sur les EBDC et l'ETU en 2002 et 2003. Les résidus d'ETU peuvent provenir à la fois du mancozèbe et du métirame.
Pommes de terre et eau potable ²	Sans objet	$0,98 \times 10^{-6}$	

¹CPE : concentration prévue dans l'environnement

²Les estimations de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes pour ce scénario d'exposition sont présentées au tableau 5 de la présente annexe.

Les cellules ombrées indiquent les risques au-dessus du seuil de 1×10^{-6} , qui sont préoccupants.

Tableau 2 Résumé de l'exposition aiguë et chronique au métirame par le régime alimentaire et des risques connexes

Sous-groupe de population	Pommes de terre uniquement			
	Aiguë (99,9 ^e centile)		Chronique	
	Exposition (mg/kg p.c.)	% DArf ¹	Exposition (mg/kg p.c.)	% DJA ²
Population générale	Sans objet	Sans objet	0,000000	0,0
Tous les nourrissons (< 1 an)	0,001683	2,1	0,000000	0,0
Enfants de 1 et 2 ans	0,002380	3,0	0,000001	0,0
Enfants de 3 à 5 ans	0,001554	1,9	0,000001	0,0
Enfants de 6 à 12 ans	0,001234	1,5	0,000001	0,0
Hommes de 13 à 19 ans	0,000750	0,9	0,000000	0,0
Hommes de 20 à 49 ans	0,000632	0,8	0,000000	0,0
Adultes de 50 à 99 ans	0,000575	0,7	0,000000	0,0
Femmes de 13 à 49 ans	0,000608	0,2	0,000000	0,0

¹Dose aiguë de référence (DArf) de 0,27 mg/kg p.c. pour les femmes de 13 à 49 ans et de 5 mg/kg p.c. pour toutes les autres sous-groupes de population (y compris les enfants).

²Dose journalière admissible (DJA) de 0,03 mg/kg p.c./j pour tous les sous-groupes de population.

Tableau 3 Résumé de l'exposition aiguë à l'ETU par le régime alimentaire et des risques connexes

Sous-groupe de population	Pommes de terre uniquement*		Pommes de terre* et eau potable**	
	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DArf ¹	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DArf ¹
Femmes de 13 à 49 ans	0,000236	4,7	0,001847	36,9

¹Dose aiguë de référence (DArf) pour les femmes de 13 à 49 ans = 0,005 mg/kg p.c./j.

Tableau 4 Résumé de l'exposition chronique à l'ETU par le régime alimentaire et des risques connexes

Sous-groupe de population	Pommes de terre uniquement*		Pommes de terre* et eau potable**	
	Exposition (mg/kg p.c./j)	DJA ¹	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DJA ¹
Population générale	0,000005	0,7	0,000016	2,3
Tous les nourrissons (< 1 an)	0,000002	0,2	0,000045	6,4
Enfants de 1 et 2 ans	0,000011	1,5	0,000026	3,8
Enfants de 3 à 5 ans	0,000013	1,8	0,000026	3,7
Enfants de 6 à 12 ans	0,000008	1,2	0,000018	2,5
Jeunes de 13 à 19 ans	0,000005	0,7	0,000013	1,9
Adultes de 20 à 49 ans	0,000004	0,6	0,000016	2,2
Adultes de 50 ans et +	0,000004	0,5	0,000015	2,1
Femmes de 13 à 49 ans	0,000004	0,6	0,000015	2,2

¹Dose journalière admissible (DJA) de 0,0007 mg/kg p.c./j.

Tableau 5 **Résumé de l'exposition à l'ETU par le régime alimentaire et des risques de cancer connexes**

Sous-groupe de population	Pomme de terre uniquement*		Pommes de terre* et eau potable**	
	Exposition (mg/kg p.c./j)	Risque à vie	Exposition (mg/kg p.c./j)	Risque à vie
Population générale	0,000005	$0,29 \times 10^{-6}$	0,000016	$0,98 \times 10^{-6}$

Excès de risque unitaire (ERU) de 0,0601 (mg/kg p.c./j)⁻¹

* Seules les formes alimentaires de pommes de terre énumérées dans le modèle DEEM-FCID ont été incluses dans l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire.

** D'après l'enquête nationale de surveillance de l'eau potable réalisée par le Groupe de travail américain sur les EBDC et l'ETU en 2002 et 2003, une valeur maximale de 0,57 ppb était considérée appropriée comme estimation de la concentration potentielle de résidus d'ETU dans l'eau potable attribuable à l'utilisation des fongicides de type EBDC, et cette valeur a été utilisée dans l'évaluation du risque de cancer.

Annexe VII Estimations révisées de l'exposition professionnelle et des risques connexes

Tableau 1 Évaluation de l'exposition à court et à moyen terme à l'ETU associée au mélange, au chargement et à l'application ainsi que des risques connexes

Catégorie d'utilisation	Culture	Formulation	Équipement d'application	Dose d'application ^a (kg p.a./ha)	Superficie traitée/j ^b	Exposition quotidienne ^{c, d} (mg/kg p.c./j)		Marge d'exposition ^{e, f} (ME)	
						Voie cutanée	Inhalation	Voie cutanée	Inhalation
CU 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine (cultures de grande superficie et maraîchères)	Pomme de terre	Granulés hydrodispersibles en emballage hydrosoluble	Pulvérisation aérienne (préposé au mélange et au chargement)	1,40	400	3,9E-03	1,3E-03	1 700	400
			Pulvérisation aérienne (préposé à l'application)			1,3E-03	6,8E-05	5 100	7 400
			Rampe de pulvérisation (exploitant agricole) Cabine ouverte		107	6,2E-03	3,5E-04	1 100	140
			Rampe de pulvérisation (spécialiste de la lutte antiparasitaire) Cabine ouverte		360	9,8E-03	1,2E-02	690	43
			Rampe de pulvérisation (exploitant agricole) Cabine fermée		107	4,3E-03	4,5E-04	1 600	1 100
			Rampe de pulvérisation (spécialiste de la lutte antiparasitaire) Cabine fermée		360	5,4E-03	1,5E-03	1 200	330

Port d'un équipement de protection individuelle : combinaison par-dessus un pantalon long, un vêtement à manches longues, des gants résistants aux produits chimiques (sauf pendant l'application par l'exploitant agricole au moyen d'une rampe de pulvérisation ou par pulvérisation aérienne).

^a Dose d'application approfondie en kilogrammes de principe actif par hectare (kg p.a./ha).

^b Valeurs fondées sur des hypothèses par défaut.

^c Où l'exposition cutanée en mg/kg p.c./j = (exposition unitaire × superficie traitée × dose d'application × absorption cutanée de 7 %) / 80 kg p.c.

^d Où l'exposition par inhalation en mg/kg p.c./j = (exposition unitaire × superficie traitée × dose d'application) / 80 kg p.c.

^e D'après la DSENO de 6,7 mg/kg p.c./j pour l'exposition cutanée à court et à moyen terme tirée de l'étude de neurotoxicité de 90 jours; ME cible = 300.

^f D'après la DSENO de 0,5 mg/kg p.c./j pour l'exposition par inhalation à court et à moyen terme tirée de l'étude de toxicité de 90 jours par inhalation; ME cible = 300. Les cellules ombrées indiquent que la ME est inférieure à la ME cible.

Tableau 2 Évaluation de l'exposition à court et à moyen terme à l'ETU associée au mélange, au chargement et à l'application ainsi que des risques connexes

Catégorie d'utilisation	Culture	Formulation	Équipement d'application	Dose d'application ^a (kg p.a./ha)	Superficie traitée/j ^b	Exposition quotidienne (mg/kg p.c./j)				ME globale ^e
						Mélange en cuve, ETU ^{c, d}		Conversion métabolique du MTR ^e	Total ETU ^f	
						Voie cutanée	Inhalation			
CU 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine (cultures de grande superficie et maraichères)	Pomme de terre	Granulés hydrodispersibles en emballage hydrosoluble	Pulvérisation aérienne (préposé au mélange et au chargement)	1,40	400	2,3E-05	1,3E-06	3,9E-04	4,1E-04	12 000
			Pulvérisation aérienne (préposé à l'application)			1,7E-05	1,4E-07	1,0E-04	1,2E-04	42 000
			Rampe de pulvérisation (exploitant agricole) Cabine ouverte		107	6,1E-05	7,0E-06	7,2E-04	7,9E-04	6 300
			Rampe de pulvérisation (spécialiste de la lutte antiparasitaire) Cabine ouverte		360	1,0E-04	2,2E-05	1,6E-03	1,7E-03	2 900
			Rampe de pulvérisation (exploitant agricole) Cabine fermée		107	3,7E-05	1,0E-06	3,6E-04	3,9E-04	13 000

		Rampe de pulvérisation (spécialiste de la lutte antiparasitaire) Cabine fermée	360	4,8E-05	2,0E-06	5,2E-04	5,7E-04	8 800
--	--	--	-----	---------	---------	---------	---------	-------

Port d'un équipement de protection individuelle : combinaison par-dessus un pantalon long, un vêtement à manches longues, des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application par l'exploitant agricole au moyen d'une rampe de pulvérisation ou par pulvérisation aérienne).

ETU = éthylène thiourée; MTR = métirame; ME = marge d'exposition

^a Dose approfondie en kilogrammes de principe actif par hectare (kg p.a./ha).

^b Valeurs fondées sur des hypothèses par défaut.

^c Où l'exposition cutanée en mg/kg p.c./j = (exposition unitaire × superficie traitée × dose d'application × facteur de conversion pour le mélange en cuve [0,1 % : M/C; 0,2 % : A] × absorption cutanée de 45 %) / 80 kg p.c.

^d Où l'exposition par inhalation en mg/kg p.c./j = (exposition unitaire × superficie traitée × facteur de conversion pour le mélange en cuve [0,1 % : M/C; 0,2 % : A] × dose utilisée / 80 kg p.c.

^e Exposition générale en mg/kg p.c./j = exposition totale au métirame (telle qu'elle est exprimée au tableau 1 : exposition cutanée + exposition par inhalation) × taux de conversion du métirame en ETU (7,5 %).

^f Exposition quotidienne totale à l'ETU en mg/kg p.c./j = somme de l'exposition quotidienne à l'ETU dans un mélange en cuve (exposition cutanée + exposition par inhalation) et de la conversion métabolique en ETU.

^g D'après la DSENO de 5 mg/kg p.c./j pour l'exposition à court et à moyen terme tirée de l'étude de toxicité pour le développement par voie orale; ME cible = 1 000.

Tableau 3 Évaluation de l'exposition à l'ETU associée au mélange, au chargement et à l'application ainsi que des risques de cancer connexes

Catégorie d'utilisation	Culture	Formulation	Équipement d'application	Dose d'application ^a (kg p.a./ha)	Superficie traitée/j ^b	Dose quotidienne d'ETU absorbée ^c (mg/kg p.c./j)	DJMDV ^d (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer ^e
CU 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine (cultures de grande superficie et maraîchères)	Pomme de terre	Granulés hydrodispersibles en emballage hydrosoluble		1,40	318	$4,1 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-5}$	1×10^{-6}
			Pulvérisation aérienne (préposé à l'application)			$1,2 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-6}$	3×10^{-7}
			Rampe de pulvérisation (exploitant agricole) Cabine ouverte		60	$7,2 \times 10^{-4}$	$7,6 \times 10^{-4}$	2×10^{-6}
			Rampe de pulvérisation (spécialiste de la lutte antiparasitaire) Cabine ouverte		240	$1,7 \times 10^{-3}$	$7,1 \times 10^{-5}$	4×10^{-6}
			Rampe de pulvérisation		60	$3,8 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-5}$	1×10^{-6}

			(exploitant agricole) Cabine fermée					
			Rampe de pulvérisation (spécialiste de la lutte antiparasitaire) Cabine fermée		240	$5,5 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-5}$	1×10^{-6}

Port d'un équipement de protection individuelle : combinaison par-dessus un pantalon long, un vêtement à manches longues, des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application par l'exploitant agricole au moyen d'une rampe de pulvérisation ou par pulvérisation aérienne).

ETU = éthylène thiourée

^a Dose approfondie en kilogrammes de principe actif par hectare (kg p.a./ha).

^b Valeurs fondées sur des hypothèses par défaut.

^c Représente l'exposition quotidienne totale à l'ETU exprimée en mg/kg p.e./j, tel que présentée au tableau 2 et corrigée selon les valeurs par défaut plus faibles de la STJP pour les évaluations du risque de cancer.

^d Dose journalière moyenne pour la durée de la vie (DMJDV), calculée à l'aide de la formule suivante :

dose quotidienne absorbée (mg/kg p.e./j) = fréquence d'application (30 jours par année) × durée de travail (40 ans)

365 jours/année = espérance de vie (78 ans)

^e Calculé à l'aide de la formule suivante : DMJDV (mg/kg p.e./j) = ERU (0,0601 mg/kg p.e./j)⁻¹.

Tableau 4 Données sur les résidus foliaires à faible adhérence appliquées aux cultures canadiennes

Culture de substitution	Lieu de l'étude	Dose ^a (kg p.a./ha)	Fréquence d'application	Analyte	Pente ^b	Équation linéaire ^c	Dissipation quotidienne ^d (%)	Coefficient de corrélation (R ²)	Cultures canadiennes
Pomme	Californie	5,38	3 applications à 6 semaines d'intervalle	MTR	0,9775	$y = -0,0228x + 1,3543$	2,25	0,7903	Pomme de terre
				ETU	0,9829	$y = -0,0172x + 2,3848$	1,71	0,7837	

MTR = métirame, ETU = éthylène thiourée

^a Dose d'application moyenne de métirame de l'étude en kilogrammes de principe actif par hectare.

^b Calculé à partir de l'équation de la ligne : $y = mx + b$, où m renvoie à la pente. L'exposition (m) correspond à la fraction restante après un jour de dissipation et est calculée à partir de c_0 .

^c Équation linéaire calculée en traçant les logarithmes naturels (ln) des RFA en fonction du temps de dissipation (intervalle après l'application).

^d Le pourcentage de dissipation par jour a été calculé à partir de l'équation suivante : $(1 - \text{EXP}[m]) \times 100$

Tableau 5 Évaluation des risques liés à une exposition au métirame de court à moyen terme après le traitement et délais de sécurité

Cultures	Dose ^a (kg p.a./ha)	Applications ^b		Activités	CT ^c (cm ² /hr)	RFFA ^d (µg/cm ²)	Exposition cutanée ^e (µg/kg p.c./j)	ME inhalation ^f (jour 0)	DS ^g (jours)
		Nombre	Intervalle						
CU 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine (de plein champ et maraîchères)									
Pomme de terre	1,40	3	7	Irrigation par dispositifs manuels	1 750	3,61	0,044	150	30
				Épuration des semis	1 100		0,028	240	5 ^h
				Toutes les autres activités	210		0,005	1 300	0,5

CT = coefficient de transfert; RFFA = résidus foliaires à faible adhérence; DS = délai de sécurité; ME = marge d'exposition.

^a Dose d'application approfondie exprimée en kilogrammes de p.a./ha.

^b Nombre d'applications par saison approfondi et intervalle entre les applications propres aux cultures homologuées.

^c Les coefficients de transfert (CT) sont fondés sur les valeurs par défaut de l'ARLA.

^d Déterminé d'après les données sur les résidus foliaires à faible adhérence au jour 0, en utilisant l'intervalle minimal entre les applications.

^e Exposition cutanée = RFFA × CT × 8 h × DA (7 %) / 80 kg.

^f La ME cutanée au jour 0 représente la ME le jour même de l'application. En cas d'applications multiples, la ME cutanée indiquée est celle déterminée le jour de la dernière application, afin de tenir compte de toute accumulation potentielle de métirame. Elle est calculée à partir de la DSENO pour l'exposition cutanée de court à moyen terme de 6,7 mg/kg p.c./j tirée de l'étude de neurotoxicité de 90 jours; la ME cible est égale à 300.

^g Le délai de sécurité (DS) représente le temps écoulé entre le jour de l'application et le moment où les concentrations de résidus de métirame atteignent des valeurs inférieures à la valeur cible des RFFA et les ME des valeurs supérieures à la valeur cible de 300.

^h Un DS de 5 jours donne une MEⁱ de 270, ce qui est près de la valeur cible. Toutefois, pour atteindre pleinement la ME cible de 300, un DS de 10 jours est nécessaire.

Tableau 6 Évaluation des risques liés à une exposition à l'éthylène thiourée de court à moyen terme après le traitement et délais de sécurité

Culture	Dose ^a (kg p.a./ha)	Nombre d'applications ^b	Activité	CT ^c (cm ² /h)	Délai de sécurité métrirame ^d (jours)	Exposition métrirame ^e (mg/kg p.c./j)	Exposition (ETU) (µg/kg p.c./j)			ME ⁱ
							Voie cutanée ^f	Conversion métabolique du MTR ^g	Total ^h	
CU 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine										
Pomme de terre	1.40	3	Irrigation par dispositifs manuels	1 750	30	0.022	2,63 × 10 ⁻³	1,68 × 10 ⁻³	4,31 × 10 ⁻³	1 200
			Epuration des semis	1 000	5	0.023	2,32 × 10 ⁻³	1,69 × 10 ⁻³	4,01 × 10 ⁻³	1 200

Culture	Dose ^a (kg p.a./ha)	Nombre d'applications ^b	Activité	CT ^c (cm ² /h)	Délai de sécurité métrame ^d (jours)	Exposition métrame ^e (mg/kg p.c./j)	Exposition (ETU) (µg/kg p.c./j)			ME ⁱ
							Voie cutanée ^f	Conversion métabolique du MTR ^g	Total ^h	
			Toutes les autres activités	210	0,5	0,005	$5,30 \times 10^{-4}$	$3,98 \times 10^{-4}$	$9,28 \times 10^{-4}$	5 400

CT = coefficient de transfert; RFFA = résidus foliaires à faible adhérence; ETU = éthylène thiourée; MTR = métrame; DS = délai de sécurité; ME = marge d'exposition.

^a Dose d'application approfondie exprimée en kilogrammes de p.a. ha.

^b Nombre d'applications maximal approfondi par saison et intervalle entre les applications propres aux cultures homologuées.

^c Les coefficients de transfert sont fondés sur les valeurs par défaut de l'ARLA.

^d Le DS du métrame représente le temps écoulé entre le jour de l'application et le moment où les concentrations de résidus de métrame atteignent des valeurs inférieures à la valeur cible des RFFA et les ME calculées supérieures à la valeur cible de 300 présentées au tableau 5.

^e Désigne l'exposition cutanée au métrame à la fin du DS, calculée comme suit : exposition cutanée = (RFFA de MTR × CT × taux d'absorption cutanée de MTR [7 %] × 8 h) / 80 kg.

^f Désigne l'exposition cutanée à l'ETU à la fin du DS, calculée comme suit : exposition cutanée = (RFFA d'ETU × CT × taux d'absorption cutanée d'ETU [45 %] × 8 h) / 80 kg.

^g Indique l'exposition à l'ETU résultant de la conversion métabolique du métrame, obtenue en multipliant l'exposition au métrame calculée à la fin du DS par 7,5 %.

^h Indique l'exposition à toutes les sources d'ETU (ETU total) à la fin du DS associé au métrame, calculée comme étant la somme de l'exposition à l'ETU par absorption cutanée et par conversion métabolique de métrame, à la fin du DS.

ⁱ Renvoie à la marge d'exposition (ME) déterminée pour l'ETU à la fin du DS associé au métrame, calculée en utilisant la DSENO pour l'exposition de court à moyen terme de 5 mg/kg p.c./j tirée de l'étude de toxicité pour le développement par voie orale et la ME cible de 1 000.

Tableau 7 Estimations de l'exposition à l'ETU après l'application et des risques de cancer connexes

Culture	Dose ^a (kg p.a./ha)	Nombre d'applications	Activité	CT ^b (cm ² /h)	DS ^c (jours)	Dose quotidienne d'ETU absorbée ^d (mg/kg/j)	Dose journalière moyenne d'ETU pour la durée de la vie ^e (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer ^f
CU 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine								
Pomme de terre	1,40	3	Irrigation par dispositifs manuels	1 750	30	$4,31 \times 10^{-3}$	$1,38 \times 10^{-4}$	8×10^{-6}
			Épuration des semis	1 000	5	$4,01 \times 10^{-3}$	$1,28 \times 10^{-4}$	8×10^{-6}
			Toutes les autres activités	210	0,5	$9,28 \times 10^{-4}$	$2,96 \times 10^{-5}$	2×10^{-6}

CT = coefficient de transfert; RFFA = résidus foliaires à faible adhérence; ETU = éthylène thiourée; DS = délai de sécurité; ME = marge d'exposition.

^a Dose d'application approfondie exprimée en kilogrammes de p.a. ha.

^b Les coefficients de transfert (CT) sont fondés sur les valeurs par défaut de l'ARLA.

^c Le DS désigne le temps écoulé entre le jour de l'application et le moment où l'exposition au métrame et à l'ETU dépasse la ME cible, comme présenté au tableau 6 de l'annexe II.

^d La dose quotidienne d'ETU absorbée, exprimée en µg/kg p.c./j au dernier jour du DS.

^e Dose journalière moyenne pour la durée de vie (DJMDV) déterminée pour l'ETU, exprimée en mg/kg p.c./j et calculée comme suit :

$DJMDV = \frac{\text{dose quotidienne absorbée d'ETU (mg kg p.c. j)} \times \text{nombre de jours d'exposition (30 jours année)} \times \text{années de travail (40 ans vie entière)}}{365 \text{ jours année} \times \text{espérance de vie (78 ans)}}$

[†] Risque de cancer à vie, calculé à l'aide de la formule suivante : $\text{risque de cancer} = DJMDV \text{ (mg kg p.c. j)} \times ERI^{\dagger} \text{ (0,0601 mg kg p.c. j)}^{-1}$

Annexe VIII Critères d'effet environnementaux révisés

Tableau 1 Nouveaux critères d'effet environnementaux intégrés à l'évaluation des risques environnementaux

Type d'étude	Substance à l'essai	Critère d'effet	Commentaires	Numéro de l'ARLA
Devenir dans l'environnement				
Système eau de rivière, conditions aérobies/sédiments de loam sableux (Rhin)	Complexe de métirame (dissipation basée sur le CO ₂ émis)	$t_{1/2}$ ou TD ₅₀ = 134 j TD ₉₀ = 445 j		2458375
Système eau d'étang, conditions aérobies/sédiments loameux	Complexe de métirame (dissipation basée sur le CO ₂ émis)	$t_{1/2}$ ou TD ₅₀ = 118 j TD ₉₀ = 392 j		
Toxicologie environnementale				
Toxicité pour l'acarien prédateur <i>Typhlodromus pyri</i> vivant dans le feuillage	BAS 222 28 F WG (70 % métirame)	DE ₅₀ = 266,8 g PC/ha (186,76 g p.a./ha)	Mortalité corrigée de 83,3 % à la dose d'essai maximale (800 g PC/ha).	2458377
Effets du BAS 222 28 F sur les acariens prédateurs (<i>Acar</i> : <i>Phytoseiidae</i>) dans un verger de pommiers	3 applications de BAS 222 28 F à des doses de 2,3 kg/ha dans 700 L/ha et 2,3 kg/ha dans 800 L/ha	Pourcentage de réduction de la population par rapport aux témoins 1 à 4 semaines après l'application : -1,9 à 34,5 % et 1,3 à 39,9 % 26 jours après la dernière application tardive : 10 à 27 %		2458378 2458379 2458380 2458381
Toxicité pour les plantes : 4 monocotylédones (oignon, ivraie, blé et maïs); 6 dicotylédones (haricot, colza oléagineux, chou, soja, laitue et tomate)	Émergence des semis (3 657 g p.a./ha - dose d'essai maximale)	DE ₂₅ = 138 g p.a./ha DSEO = 45,5 g p.a./ha	Effet important sur la levée des semis, la survie, la hauteur des pousses ou le poids sec des pousses de la tomate, l'espèce d'essai la plus sensible.	2458405
	Vigueur végétative (3 663 g p.a./ha - dose d'essai maximale)	DE ₂₅ = > 3 663 g p.a./ha DSEO = 3 663 g p.a./ha	Aucun effet nocif observé	2458407
Invertébré d'eau douce <i>Daphnia magna</i>	BAS 222 29F, aiguë (91,6 % p.a.)	CE ₅₀ à 48 h = 634 µg/L (moyenne mesurée) CSEO = 201 µg p.a./L (immobilisation)		2458382
	BAS 222 29F, chronique (91,6 % p.a.)	CSEO à 21 j = 55 µg p.a./L (moyenne mesurée) (survie)		2458383
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	BAS 222 29F, aiguë (91,6 % p.a.)	CE ₅₀ à 96 h = 607 µg p.a./L (moyenne mesurée) CSEO = 607 µg/L		2458387
	Premiers stades de vie BAS 222 29F (91,6 % p.a.)	CSEO = 13 µg/L (moyenne mesurée)		2458389
Algue verte d'eau douce <i>Ankistrodesmus bibracatus</i>	Métirame, aiguë	CE ₅₀ à 72 h = 0,054 mg p.a./L (concentration nominale) CSEO = 0,01 mg p.a./L	Très toxique	1589711
Diatomée d'eau douce (<i>Navicula pelliculosa</i>)	BAS 222 29F, aiguë (72,5 % p.a.)	CE ₅₀ à 96 h = 6,4 µg p.a./L (moyenne mesurée) CSEO = 0,83 mg p.a./L		2458398
Plantes vasculaires lenticule bossue (<i>Lemna gibba</i>)	BAS 222 29F, aiguë (91,6 % p.a.)	CE ₅₀ à 7 j = 517 µg p.a./L CSEO = 517 µg/L (moyenne mesurée)		2458404

Type d'étude	Substance à l'essai	Critère d'effet	Commentaires	Numéro de l'ARLA
<i>Chironomus tentans</i>	Sédiments dopés, aiguë sur 10 jours, BAS 222 29F (91,6 % p.a.)	CE ₅₀ à 10 j > 150 mg p.a./kg (concentration nominale) (> 144 mg p.a./kg concentration initiale dans les sédiments)		2458365
		CSEO à 10 j = 38 mg p.a./kg		
		CE ₅₀ à 10 j = 0,659 mg p.a./L (concentration initiale dans l'eau sus-jacente)		
<i>Mysidacé</i> (<i>Americanysis bahia</i>)	Aiguë : BAS 222 29F (91,6 %)	CE ₅₀ à 96 h = 25 µg p.a./L		2458385
		CSEO à 96 h = 7,1 µg p.a./L		
	Chronique, cycle de vie, écoulement; BAS 222 29F (91,6 % p.a.)	CSEO à 40 j = 3,1 µg p.a./L (concentration nominale) CMEO à 40 j = 6,3 µg p.a./L	La CSEO est basée sur des réductions significatives de la reproduction par rapport aux témoins en solvant.	2458388
Huître de Virginie (<i>Crassostrea virginica</i>)	Aiguë; Déposition sur la coquille sur 96 heures : BAS 222 29F (91,6 % p.a.)	CE ₅₀ à 96 h = 140 µg/L (moyenne mesurée) CSEO à 96 h = 4,2 µg p.a./L		2458386
Méné tête-de-mouton (<i>Cyprinodon variegatus</i>)	Aiguë; BAS 222 29F (91,6 % p.a.)	CE ₅₀ à 96 h = 673 µg p.a./L (moyenne mesurée) CSEO à 96 h = 673 µg p.a./L		2458384
Diatomée marine (<i>Skeletonema costatum</i>)	Aiguë : BAS 222 28F (72,3 % p.a.)	CE ₅₀ à 96 h = 21,3 µg p.a./L (moyenne mesurée) CSEO à 96 h = 4,4 µg p.a./L		2458403
<i>Leptocheirus plumulosus</i>	Sédiments dopés, aiguë; BAS 222 29F (91,6 %)	CE ₅₀ à 10 j > 5 mg p.a./kg (concentration nominale) CSEO à 10 j = 5 mg p.a./kg (> 2,07 mg p.a./kg concentration initiale dans les sédiments) CE ₅₀ à 10 j > 0,013 mg p.a./L (concentration initiale dans l'eau sus-jacente) CE ₅₀ à 10 j > 0,621 mg p.a./L (concentration initiale dans l'eau interstitielle)		2458368

Références

Études examinées dans le cadre de l'évaluation révisée des risques pour la santé

Toxicologie

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2039432	2010. Ethylene thiourea (ETU): Developmental Toxicity Study in Rabbits. DACO: 4.5.3
2055156	2011. Ethylene thiourea (ETU): Dietary reproduction probe study in CrI:CD(SD) rats. DACO: 4.5.1, 4.5.14
2313478	2013. Ethylenethiourea (ETU): An fl extended one generation reproductive toxicity study in CrI:CD(SD) rats. DACO: 4.5.1, 4.5.14
2363857	2012. Immunotoxicity study in male Wistar rats. Administration via the diet for 4 weeks. DACO: 4.3.8
2458356	2011. Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet. DACO: 4.5.1
2458357	2010. Acute Oral Neurotoxicity Study in Wistar Rats - Administration via Gavage. DACO: 4.5.12

B. Autres renseignements pris en compte

Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2849973	2008. Gavage DNT study of Propylthiouracil (PTU) in Wistar rats. Relationship between transient hypothyroxinemia during development and long-lasting behavioural and functional changes. Marta Axelstad. DACO: 4.5.14
2849980	2009. Assessment of developmental effects of hypothyroidism in rats from in utero and lactation exposure to anti-thyroid agents. Makoto Shibutani, Gye-Hyeong. DACO: 4.5.2
2849954	2005. R. Thomas Zoeller & Kevin M. Crofton Mode of Action: Developmental Thyroid Hormone Insufficiency—Neurological Abnormalities Resulting From Exposure to Propylthiouracil, Critical Reviews in Toxicology, 35:8-9, 771-781. DACO: 4.5.14

Exposition par le régime alimentaire

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2458361	2014. Residue Summary. DACO 7.1
2458362	2014. Residue Summary: Trials on Grape, Apple, Potatoes and tomatoes. DACO 7.4.1
2458363	2010. Confined rotational crop study with 14C-BAS 222 F.
2458364	2009. Confined rotational crop study with 14C-BAS 222 F.
2364293	2013. Comprehensive Data Summaries - Response of Mancozeb Task Force - on proposed re-evaluation decision for Mancozeb 2004-0189.

Exposition professionnelle ou en milieu résidentiel

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2115788	2008. Data Submitted by the Agricultural Reentry Task Force to Support Revision of Agricultural Transfer Coefficients.
2572744	2015. Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Open Pour Mixing and Loading Dry Flowable Formulations. DACO 5.4, 5.5
2572743	2014. Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Open Cab Airblast Application of Liquid Sprays. DACO 5.4, 5.
2172938	2012. Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Closed Cockpit Aerial Application of Liquid Sprays. DACO 5.4, 5.5
2572746	2015. Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Closed Cab Airblast Application of Liquid Sprays.
1913109	2009. Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Open Cab Groundboom Application of Liquid Sprays. DACO 5.4, 5.5

Études examinées dans le cadre de l'évaluation révisée des risques environnementaux

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2458365	2010, Metiram: A 10-day flow-through survival and growth sediment toxicity test with <i>Chironomus tentans</i> using spiked sediment, DACO: 8.2.2.2
2458368	2010, Metiram: A 10-day flow-through whole sediment toxicity test with <i>Leptocheirus plumulosus</i> using spiked sediment, DACO: 8.2.2.2
2458375	1993, Metiram: Degradation and metabolism in aquatic systems, DACO: 8.5
2458377	2003, Effects of BAS 222 28 F on the predatory mite <i>Typhlodromus pyri</i> (Acari: Phytoseiidae) in a laboratory trial - Dose response, DACO: 9.2.5
2458378	2011, A non-GLP field study to evaluate the effects of BAS 222 28 F on predatory mites (Acari: Phytoseiidae) in an apple orchard in Germany - 3 early applications, DACO: 9.2.5
2458379	2011, A non-GLP field study to evaluate the effects of BAS 222 28 F on predatory mites (Acari: Phytoseiidae) in an apple orchard in Germany - 3 late applications, DACO: 9.2.5
2458380	2011, A non-GLP field study to evaluate the effects of BAS 222 28 F on predatory mites (Acari: Phytoseiidae) in an apple orchard in Germany - 3 early applications, DACO: 9.2.5
2458381	2011, A non-GLP field study to evaluate the effects of BAS 222 28 F on predatory mites (Acari: Phytoseiidae) in an apple orchard in Germany - 3 late applications, DACO: 9.2.5
2458382	2010, Metiram: A 48-hour flow-through acute toxicity test with the Cladoceran (<i>Daphnia magna</i>), DACO: 9.3.2
2458383	2010, Metiram: A flow-through life-cycle toxicity test with the Cladoceran (<i>Daphnia magna</i>), DACO: 9.3.3
2458384	2010, Metiram: A 96-hour flow-through acute toxicity test with the sheepshead minnow (<i>Cyprinodon variegatus</i>), DACO: 9.4.2
2458385	2010, Metiram: A 96-hour flow-through acute toxicity test with the saltwater mysid (<i>Americamysis bahia</i>), DACO: 9.4.2
2458386	2010, Metiram: A 96-hour shell deposition test with the eastern oyster (<i>Crassostrea virginica</i>), DACO: 9.4.2
2458387	2010, Metiram: A 96-hour flow-through acute toxicity test with the fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>), DACO: 9.4.2
2458388	2010, Metiram: A flow-through life-cycle toxicity test with the saltwater mysid (<i>Americamysis bahia</i>), DACO: 9.4.5
2458389	2010, Metiram: An early life-stage toxicity test with the fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>), DACO: 9.5.3.1

- 2458397 2008, Polyram (BAS 222 28 F): A 96-hour toxicity test with the freshwater alga (*Anabaena flos-aquae*), DACO: 9.8.2
- 2458398 2008, Polyram (BAS 222 28 F): A 96-hour toxicity test with the freshwater diatom (*Navicula pelliculosa*), DACO: 9.8.2
- 2458399 2009, Polyram (BAS 222 28 F): A 96-hour toxicity test with the freshwater alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*), DACO: 9.8.2
- 2458403 2013, Polyram (BAS 222 28F): A 96-hour toxicity test with the marine diatom (*Skeletonema costatum*), DACO: 9.8.3
- 2458404 2010, Metiram: A 7-day static-renewal toxicity test with duckweed (*Lemna gibba* G3), DACO: 9.8.5
- 2458405 2008, Polyram (BAS 222 28 F): A toxicity test to determine the effects of the test substance on seedling emergence of ten species of plants, DACO: 9.8.6
- 2458407 2008, Polyram (BAS 222 28 F): A toxicity test to determine the effects of the test substance on vegetative vigor of ten species of plants, DACO: 9.8.6
- 2364293 2013. Comprehensive Data Summaries - Response of Mancozeb Task Force - on proposed re-evaluation decision for Mancozeb 2004-0189.